МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО ПСИХИАТРИЯ

Когнитивни нарушения при биполярно афективно разстройство тип 1 в маниен епизод и в ремисия при родственици първа степен на пациенти с БАР тип 1

Дисертационен труд за присъждане на научно-образователна степен „Доктор по медицина”

Милена Стефкова Пандова

<u>НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ</u>:

доц. д-р Лъчезар Хранов, д.м.

СЪДЪРЖАНИЕ

I. ВЪВЕДЕНИЕ……10

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР……...12

1. Концепция за ендофенотип 12
2. Когницията като ендофенотипен маркер 14
3. Основни изследвани когнитивни процеси и открития при БАР 15
   3.1. Интелект 16
   3.2. Психомоторна скорост 17
   3.3. Внимание 18
   3.4. Заучаване и памет 20
   3.5. Екзекутивни функции 22
      3.5.1. Инхибиторен контрол 23
      3.5.2. Работна памет 24
      3.5.3. Когнитивна гъвкавост 25
         3.5.3.1. Вербална плавност 27
         3.5.3.2. Превключване на мисловните схеми 28
4. Променливи с възможно влияние върху когнитивния статус 28
   4.1. Фактори, свързани с биологични особености на индивида 29
   4.2. Фактори, свързани с болестта 30
   4.3. Фактори, свързани с лечението 31
5. Възможни източници на хетерогенност 32
6. Невроизобразяване и когниция при БАР 34
7. Етиология на когнитивния дефицит 35
8. Когниция и психосоциално функциониране 37
9. Значимостта на познавателните функции 38
10. Обобщение, изводи и основания за провеждане на настоящата разработка 39

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ……43

1. Цел 43
2. Задачи 43

IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ……44

1. Дизайн 44

2. Материал 44
2.1. Обект на проучването 44
2.2. Критерии за включване и изключване на ИЛ 44
2.2.1. Критерии за включване 44
2.2.2. Критерии за изключване 45
3. Процедури по проучването 46
3.1. Процедури по набиране на ИЛ 46
3.2. Процедури по провеждане на проучването 47
4. Инструментариум 49
4.1. Инструменти за набиране на демографски и клинични данни, диагностични инструменти 49
4.1.1. Клинична карта (Приложение 1) 49
4.1.2. Скала на Hamilton за оценка на депресия (HAM-D-21) (Приложение 2) 50
4.1.3. Скала на Young за оценка на мания (YMRS) (Приложение 3) 50
4.1.4. Скала за цялостна оценка на функционирането (Global Assessment of Functioning; GAF) (Приложение 4) 51
4.1.5. Международно мини-невропсихиатрично интервю (Mini International Neuropsychiatric Interview; M.I.N.I. 6.0.0.) 52
4.2. Инструменти за когнитивна оценка 52
4.2.1. Заучаване на 10 думи по Лурия (Приложение 5) 53
4.2.2. Тест на Stroop (Stroop Colour and Word Test; SCWT) (Приложение 6) 56
4.2.3. Тест за зрително проследяване, части A и B (Trail Making Test, Part A/B; TMT-A/B) (Приложение 7) 57
4.2.4. Тест за възпроизвеждане на поредица от цифри в обратен ред (Digit Backwards; DB) (Приложение 8) 58
4.2.5. Тест за фонетична (буквена) вербална плавност 58
4.2.6. Bourdon Cancellation Task (BCT) (Приложение 9) 59
4.2.7. Тест за заместване на цифри със символи (Digit Symbol Substitution Test; DSST) (Приложение 10) 61
5. Методи за статистическа обработка на получените данни 63
5.1. Дескриптивна статистика 63

6.2. Оценка на разпределението на данните 63
6.3. Оценка на хомогенността на вариациите 63
6.4. Методи за сравняване на средни 63
6.5. Корелации 65
6.6. Анализ на размер на ефекта 65
V. РЕЗУЛТАТИ 66
1. Основни демографски данни 66
1.1. Възраст 66
1.2. Пол 67
1.3. Образование 68
1.4. Семеен статус 69
1.5. Фамилна обремененост с БАР 69
1.6. Придружаващи соматични заболявания на ИЛ 70
2. Основни характеристики на хода на болестта и свързаните с нея смущения във функционирането 71
3. Основни данни за клиничното състояние при изследването – оценка по HAM-D, YMRS, GAF, приемани медикаменти 74
3.1. Тежест и характеристики на актуалния епизод, резидуални афективни симптоми – оценка по HAM-D и YMRS 74
3.2. Оценка по GAF 76
3.3. Приемани медикаменти 77
4. Когниция 77
4.1. Когнитивни показатели – базови сравнения, междугрупови сравнения, размер на ефекта 80
4.1.1. Когнитивни показатели – базови и междугрупови сравнения 80
4.1.1.1. Заучаване на 10 думи по Лурия 83
4.1.1.1.1. Фиксация 83
4.1.1.1.2. Репродукция 83
4.1.1.1.3. Ретенция 85
4.1.1.1.4. Заучаване 85
4.1.1.2. Stroop Color and Word Test 86

4.1.1.3. Trail Making Test 87
4.1.1.4. Digit Backwards 88
4.1.1.5. Тест за фонетична (буквена) вербална плавност 89
4.1.1.6. Bourdon Cancellation Task 89
4.1.1.7. Digit Symbol Substitution Test 91
4.1.2. Когнитивни показатели – размер на ефекта 92
4.1.2.1. Заучаване на 10 думи по Лурия 93
4.1.2.2. Stroop Colour and Word Test 93
4.1.2.3. Trail Making Test 93
4.1.2.4. Digit Backwards 94
4.1.2.5. Bourdon Cancellation Task 94
4.1.2.6. Digit Symbol Substitution Test 94
4.2. Когнитивни показатели в светлината на афективните симптоми – корелации; контрол; междугрупови разлики; размер на ефекта 94
4.2.1. Корелации с HAM-D и YMRS 95
4.2.2. Контрол за HAM-D и YMRS и междугрупови сравнения 97
4.2.3. Размер на ефекта 99
4.3. Когнитивни показатели – клинична значимост 100
4.4. Когнитивни показатели и ниво на функциониране – корелация с GAF 105
VI. ОБСЪЖДАНЕ……..107
1. Основни демографски данни 107
2. Основни характеристики на хода на болестта 107
3. Основни данни за клиничното състояние 108
4. Когнитивни показатели 109
4.1. Памет – ЗДДЛ 109
4.2. Селективно внимание/контрол върху инхибицията – SCWT 115
4.3. Превключваемост на мисловните схеми – TMT-B 118
4.4. Работна памет – DB 120
4.5. Вербална плавност – ТФВП 121
4.6. Устойчивост на вниманието – BCT 122

4.7. Скорост на обработка на информацията – TMT-A/DSST 126
4.7.1. TMT-A 126
4.7.2. DSST 126
5. Когнитивни показатели – клинична значимост 130
6. Когнитивни нарушения и психосоциално функциониране 132
7. Обобщение 133
VII. ОБОБЩЕНИЕ 136
VIII. ИЗВОДИ 139
IX. ПРИНОСИ, ОГРАНИЧЕНИЯ И ПРЕДЛОЖЕНИЯ ЗА БЪДЕЩА РАБОТА 140
1. Приноси 140
А. Теоретични 140
Б. Методологично-практически 140
2. Ограничения и предложения за бъдеща работа 141
X. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 142
КНИГОПИС 143
ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА 162
ПРИЛОЖЕНИЯ 164
Приложение 1: Клинична карта 164
Приложение 2: HAM-D-21 168
Приложение 3: YMRS 172
Приложение 4: GAF 174
Приложение 5: Заучаване на 10 думи по Лурия 176
Приложение 6: Stroop Colour and Word Test 177
Приложение 7: Trail Making Test, Part A/B 180
Приложение 8: Digit Backwards 184
Приложение 9: Bourdon Cancellation Task 185
Приложение 10: Digit Symbol Substitution Test 186

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

БАР = биполярно афективно разстройство

Е = еутимия

ЕФ = екзекутивни функции

ЗК = здрави контроли

ЗДДЛ = Заучаване на 10 думи по Лурия

ИЛ = изследвани лица

ИС = инфрмирано съгласие

М/СЕ = маниен/смесен епизод

МКБ-10 = Международна класификация на болестите, 10^{то} издание

ПАВ = психоактивни вещества

ПР = първостепенни родственици

СО = стандартно отклонение

ССБ = сърдечно-съдови болести

РЕ = размер на ефекта

РП = работна памет

ТФВП = тест за фонетична вербална плавност

ADHD = Attention Deficit Hyperactivity Disorder/Разстройство с дефицит на вниманието и хиперактивност

BCT = Bourdon Cancellation Task

CIDI = Composite International Diagnostic Interview/Съставното международно диагностично интервю

CVLT = California Verbal Learning Test/Калифорнийски тест за вербално заучаване

DB = Digit Backwards/Тест за възпроизвеждане на поредица от цифри в обратен ред

DSM-III/-IV(-R) = Diagnostic and Statistical Manual, 3^{-rd}/4^{-th} edition (revised)/ДСН-III/IV(-Р/-ТР); Диагностичен и статистически наръчник, 3$^{-то}$/4$^{-то}$ издание (редактирано)

DSST = Digit Symbol Substitution Test/Тест за заместване на сивмоли с цифри

GAF = Global Assessment of Functioning/Скала за Цялостна Оценка на Функционирането

GAS = Global Assessment Scale/Скала за Цялостна Оценка

HAM-D-21 = Hamilton Depression Rating Scale, version 21/Скала на Hamilton за оценка на депресивни симптоми, версия с 21 въпроса

M.I.N.I.6.0.0 = Mini International Neuropsychiatric Interview, version 6/Международно мини невропсихиатрично интервю, версия 6

SCID = Structured Clinical Interview for DSM Disorders/Структурираното клинично интервю за разстройствата от Диагностични и статистически наръчник

SCWT = Stroop Colour and Word Test/Тест на Stroop

SPSS = Statistical Package for Social Sciences/Статистически пакет за социални науки

TMT-A/B = Trail Making Test, Part A/B/Тест за зрително проследяване, части А и В

WAIS-IV = Wechsler Adult Intelligence Scale, 4^{-th} edition/Скала на Wechsler за оценка на интелигентност при възрастни, 4$^{-то}$ издание

YMRS = Young Mania Rating Scale/Скала на Young за оценка на манийни симптоми

I. ВЪВЕДЕНИЕ

БАР е често срещано, хронично, и сериозно психично разстройство, свързано със значително икономическо, семейно и индивидуално натоварване на засегнатите индивиди, на близките им и на обществените ресурси [250]. През 2004 г СЗО го подрежда на 20-та позиция в класацията на водещите причини за физическа недееспособност в света и също го поставя в клас V по тежест (средна и тежка степен на физическа недееспособност) за двата пола и всички възрастови групи. БАР е и в челната десятка на болестите, отговорни за най–голям брой загубени години живот, поради физическа недееспособност (YLD – Years Lost due to Disability) във възрастовата група над 15 години: на 7-ма позиция сред мъжете и на 8-ма сред жените [245].

Доживотната болестност от БАР I в различни региони на света е сходна, варирайки около 1 – 2% [158, 193, 250]. Когато в изчисленията се включи по-широкият биполярен спектър, тя нараства до 6%. Заболяването най-често се изявява в късно юношество и ранна зрялост – средната възраст на дебют е 14,8 – 18 години за хипомания и 15,4 – 23,8 години за мания, а най – висока е болестността във възрастовата група 18 – 34 години [172], т.е. поразява индивиди в критичен за бъдещото им развитие период [113]. Коморбидитетът е по-скоро правило, отколкото изключение и включва както психични разстройства (най–често злоупотреба с ПАВ, личностови разстройства, тревожни растройства, растройства на хранителното поведение, ADHD), така и соматични заболявания (затлъстяване, захарен диабет, мигрена, множествена склероза) [193, 206]. БАР се свързва с повишена смъртност в резултат на кардиоваскуларни, злокачествени, респираторни, цереброваскуларни заболявания [172]. БАР и РДР са разстройствата, носещи най–висок пожизнен риск за суицид сред всички психиатрични и соматични заболявания: 15% - 17% [158, 193]. Наличието на диагноза БАР поставя под значително натоварване хората, които се грижат за пациентите, защото се налага да се справят и с последиците от симптомите на болестта, и с техния ефект върху собствената им работа и свободно време. Комбинацията от загубени работни часове и понижена в резултат на стреса работоспособност добавя допълнителен товар, както върху самите обгрижващи, така и върху обществото като цяло. Диагнозата е свързана със загуба на трудоспособност и затруднения с възстановяването й и за самите пациенти, което допринася както за повишаване на свързаните с разстройството разходи, така и за произтичащата от него

недееспособност [206]. За последното е от значение и факта, че над $^{2}/_{3}$ от пациентите с БАР биват диагностицирани погрешно средно 3,5 пъти [250], което е свързано с изминаване на период от над 10 години между първата изява на болестта и поставянето на правилна диагноза [193].

Според DSM–IV протичането на БАР е свързано с нарушения във всички сфери на психичния живот – настроение, капацитет за удоволствени изживявания, възприятия, ниво на енергия, активност/моторика, невровегетативни функции, когниция – мислене, внимание и концентрация, памет, контрол върху импулсите. Характерно за клиничната му изява е редуването на периоди, характеризиращи се с диаметрално противоположни промени в изброените психични области – т.нар. мания/хипомания и депресия, разделени от асимптомни периоди, с продължителност от поне 2 месеца, т.нар. ремисии [18]. Схващането на последните като периоди на пълно синдромно и функционално възстановяване се поставя под съмнение от натрупващите се в литературата доказателства в полза на факта, че значителна част от пациентите не достигат преморбидното си ниво на функциониране след резолюция на афективните симптоми [77]. Установено е, че когнитивният дефицит и затрудненията в психосоциалното функциониране персистират и по време на еутимия [164, 225] и допринасят съществено за лошия функционален изход от заболяването [144]. Всъщност, приемайки като когнитивен дефицит нарушения над 1 СО под установените норми в два или повече домена, Reichenberg изчислява, че между 35,9% и 57,7% от пациентите с психотично БАР покриват критериите за дефицит, докато нормално функциониране е налице при едва 42 - 64% от тях [181]. При използване на по-консервативни критерии 30% от пациентите се оказват с когнитивен спад от над 2 СО (спрямо едва 4% от психично здрави контроли) [95]. Все още не е постигнато единодушно становище по въпроса за произхода на наблюдаваните и описвани нарушения, които едни изследователи разглеждат като резултат на проблеми в процеса на развитие на нервната система, а други свързват с невродегенеративен процес, протичащ паралелно с болестта или произхождащ от нея [65, 129]. Както при всяко мултифакторно обусловено заболяване, така и при БАР са затруднени и генетичните търсения, въпреки дефинирането на някои вероятно ангажирани в генезата му гени [23, 55]. Тази именно несигурност насочва научната мисъл към търсене и дефиниране на ендофенотипове.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Концепция за ендофенотип

Идеята за ендофенотип е въведена в психиатрията преди повече от 30 години от Gottesman и Shields [Gottesman JJ, Shields J, 1973 цит. по 80], но популярността ѝ нараства едва през последното десетилетие: ако до 2000 г в PubMed са били достъпни едва 8 статии по темата [80], то към настоящия момент те са повече от 3000. Цялата концепция за ендофенотип (и, разбира се, критериите за дефинирането му) се гради върху унаследяемостта (пропорцията от вариантността, която може да бъде обяснена посредством адитивни генетични фактори) на изследваното заболяване. За БАР тя е една от най-високите сред психичните разстройства [35]. Отдавна е известно, че рискът за изява на разстройството сред родственици на засегнати от него е по-висок, отколкото в общата популация [203]. Пожизненият риск за БАР сред родственици на пробанди се изчислява на 40 – 70% при максимално изразено генетично сходство (при монозиготни близнаци) и спада до 5 – 10% при понижаване на степента на генетично припокриване до 50% при първостепенни родственици (сред тях рискът за сиблингите се движи между 2,7% до 23% - средно 10,9%, а наличие на двама засегнати родители го повишава до 30%). С по-нататъшното отдалечаване на степента на родство, рискът се понижава, за да достигне популационния от 0,5 – 1,5% [41, 54, 224]. Унаследяемостта на разстройството пък е оценена на повече от 80% [151]. Значителен масив от доказателства насочва към полигенно участие в генезата на БАР [56]. Така, като доминиращо разбиране за генетичната основа на БАР се формира предположението, че вероятно множество гени взаимодействат както помежду си, така и с фактори от околната среда, оказвайки диференциран ефект върху функции и симптоми. Всичко това от своя страна значително затруднява разкриването на подлежащите заболяването гени. Тук именно се намесва и концепцията за ендофенотип. Идеята зад стремежа към откриване на ендофенотипове се корени във възможността, която те дават за установяване на директна връзка между гени и конкретни характеристики на дадено разстройство [91]. В типичния случай на Менделов тип унаследяване мутацията на конкретен ген води до идентифицируема болестна характеристика, чиято унаследяемост може да бъде проследена назад в поколенията. Ролята на гените в човешката патология, обаче е много по-сложна [40]. Генетиката на психичните разстройства е комплексна и бива допълнително усложнявана от епигенетични и

стохастични влияния и разнообазни взаимодействия между отделни гени и между гени и околна среда [169, 178]. Голям брой гени взаимодействат помежду си на различни нива, което води до активацията на множество невронални кръгове и в крайна сметка до поведенски вариации. Картината се усложнява и от факта, че дадена поведенска реакция може да произлиза от нарушения в повече от един генетичен път [92]. Ако обаче бъде идентифициран по-специализиран фенотип, който да е свързан с дадено разстройство и да представлява сравнително директен и елементарен феномен (противоположно на поведенските изяви), то би могло да се очаква, че броят гени, отговорни за възникването на вариации в него, ще е по-малък от броят на гените, ангажирани в генезата на самата психиатрична диагностична единица. Така възниква дефиницията за ендофенотип като по-специфична, количествено определима характеристика на разстройство, за която се счита, че е резултат на ефекта на по-малко на брой гени, взаимодействащи помежду си на по-малко нива и в крайна сметка описваща промени в активацията на единствен невронален кръг. Колкото по-малко пътища участват във възникването на даден ендофенотип, толкова по-големи са шансовете за успешно разкриване на невробиологичните и генетичните му основи [92]. По този начин идентификацията на ендофенотипове на психиатричните разстройства би могла да допринесе за изясняване на тяхната етиология [91].

За да бъде дадена болестна характеристика приета за ендофенотип, тя трябва да отговаря на определени условия. На първо място тя трябва да се среща с по-висока честота сред засегнатите от изучаваното разстройство, отколкото в общата популация. И тъй като тази асоциация би следвало да произлиза от споделени генетични особености, логично изводим е и следващият критерий – признакът трябва да бъде унаследяем, т.е. вариациите в него да бъдат асоциирани с генетични вариации. Нужно е още да косегрегира с болестта в множествено засегнати семейства, т.е. да се среща с по-висока честота сред болните, отколкото сред здравите родственици на пробандите, а също и да се открива у незасегнатите членове по-често, отколкото в общата популация. И накрая, за да може наистина да се твърди, че лежи на пътя между гените и разстройството, разглежданият белег трябва да е независим от актуалното състояние. В този смисъл от него се очаква да е стабилен във времето, а не епифеномен на болестта или нейното лечение и да е изразен в степен, която не е критично зависима от степента на активност на болестта [Leboyer M et al, 1998 – цит. по 91; 240]. На тези изисквания могат да отговарят неврофизиологични, биохимични, ендокринологични, невроанатомични, когнитивни или невропсихологични характеристики [Leboyer M et

al, 1998 – цит. по 91; 240]. Най-често разглежданите в психиатрията ендофенотипове са анатомични, свързани с развитието, електрофизиологични, метаболитни, сензорни, когнитивни [80]. Конкретно, в изследванията на БАР през последните години усилията са насочени основно към уточняване на приносът на когницията в тази насока.

2. Когницията като ендофенотипен маркер

Терминът „когниция“ (лат. co = заедно + gnoscere = схващам, зная) се използва за обозначаване на група мозъчни процеси, осигуряващи относително високо ниво на обработка на специфична информация и включва функции като мислене, памет, възприятия, мотивация, фина моторика, език [234]. Научната дисциплина, която се занимава с взаимоотношенията между поведението и мозъчното функциониране в областта на познавателното, моторно, сензорно и емоционално функциониране е клиничната невропсихология [218]. Тя по уникален начин обединява неврология, психиатрия и психометрично тестиране [4], като с помощта на психологически тестове за оценка на специфичните си области на интерес – внимание, памет, учене, език и общуване, пространствена интеграция и познавателна гъвкавост, цели да свърже мозъчна дисфункция и увреждане с наблюдаеми и измерими поведенски прояви [57].

Когнитивни нарушения са установени при практически всяка група психични разстройства (БАР не прави изключение) [59, 243]. Този факт придава особена важност на когнитивната психология при изучаването на тези заболявания. Разпространеността на когнитивния дефицит сред психичните разстройства и влиянието, което той оказва върху функционирането на засегнатите индивиди, определя и необходимостта от съобразяването с него в клиничната практика. Изследването на когнитивните функции се постига със сравнително прости, лесно приложими, кратки набори инструменти, а същевременно позволява обосновани допускания за невробиологичния субстрат на установените нарушения, което го прави удобно, информативно и приложимо в ежедневната клинична работа средство.

Предвид високата си унаследяемост – от 0,3 до 0,8 [102], познавателни процеси представляват и подходящ кандидат за ендофентотипна характеристика [174]. Висок генетичен принос е демонстриран за ключови когнитивни области като IQ, екзекутивни функции, вербално и зрително заучаване и памет, устойчивост на вниманието, скорост на обработка на информацията [84], а и припокриването между

различните когнитивни способности изглежда в по-голямата си част се дължи на генетични влияния. Изследвания върху близнаци и върху осиновени показват, че тези влияния обясняват 70% от съществуващата корелация между вербални и пространствени способности, както и до 60% от вариантността във вербалните и до 50% от тази в пространствените способности поотделно през целия жизнен цикъл от ранно детство до късна възраст [173]. Унаследяемостта на същите се оценява на 55% за вербалните и на 32% за пространствените умения [149]. Самата обща когнитивна годност (т.нар. интелект), считана за ключов фактор в заучаването и паметта от своя страна е и сред най-унаследяемите поведенски характеристики – с до 50% от индивидуалните различия [Plomin R, et al 2001 – цит. по 202]. Това влияние нараства с напредване на възрастта – от 20% в ранно детство, през 40% в ученическите години до 60% в зрелостта [149]. Значим генетичен принос е установен и за устойчивост към интерференция, зрителна памет [16], за вариациите в работна памет и скорост на обработка на информацията [138].

3. Основни изследвани когнитивни процеси и открития при БАР

Разглеждането на когнитивното функциониране като потенциален ендофенотипен белег и изследването му в тази посока при БАР датира от 70-те години на миналия век и представлява доста по-скорошно развитие, отколкото провеждане на подобни проучвания при шизофрения. Независимо от това, предлаганата в литературата информация по темата се разраства стремглаво, паралелно на нарастващия интерес и непрекъснато разширяващите се възможности за изучаването й, предоставени и от все по-широкото навлизане на все по-усъвършенствани изобразителни методики. Развитие преживяват и въвежданите критерии, дефиниции, методи за изследване и обработка на информацията. Най-широко изследваните когнитивни процеси при БАР са: интелект (изследван като характеристика на пациентите, необходима за успешното им сравняване по други признаци или като един от тези сравнявани признаци), скорост на обработка на информацията, внимание, памет и екзекутивни функции (в различни съчетания на функции, съставящи тази широка сборна област).

3.1. Интелект

Интелектът може да се концептуализира по множество различни начини: „цялостна умствена ефективност“, „вродена когнитивна годност“, „сумарен или глобален капацитет на индивида за целенасочена активност, рационално мислене и ефективно взаимодействие със заобикалящата го среда“. Глобален е, защото характеризира цялостното поведение на индивида; сумарен е, тъй като обединява редица независими една от друга и качествено различни когнитивни способности [186]. Обособени са вербален и изпълнителски, флуиден и кристализиран интелект, всеки от които отразява определени по-тесни характеристики на конструкта [33], но повечето психолози сякаш възприемат по-обобщаващата концепция за обща когнитивна годност или „g“ – качество, което се отразява в очевидното припокриване между различни когнитивни умения. Казано с други думи, хора, които се справят добре на тестове, изследващи даден тип когнитивни функции, обичайно показват добри резултати и на тестове за други. Тази именно взаимовръзка е залегнала в основата на тестовете за изследване на квотиента на интелигентност или IQ, които извличат глобална оценка на когнитивното функциониране на базата на комбинирано изследване на специфични когнитивни умения [173]. Терминът „интелектуален квотиент“ (IQ) е въведен в употреба преди век и представлява цифра, получена при разделянето на менталната на хронологичната възраст на индивида, умножена по 100. IQ корелира с образователните постижения и евентуално – с успеха в професионалната сфера. Стойността му нараства до 14 – 16-годишна възраст и остава стабилна поне до настъпването на зрелостта [186].

Структурни и функционални изобразителни изследвания подкрепят ролята на интегритета на бяломозъчните трактове и на фронто-париеталната мрежа за интелигентността. За същата тази мрежа е установена роля в редица когнитивни процеси като възприятия, краткосрочна памет и език. Нейният обхват и ангажираност в широк набор познавателни функции подкрепят идеята за интегративната природа на интелигентността [51].

Данните за състоянието на преморбидния и актуалния интелект – преморбиден и настоящ, сред популацията на пациентите с БАР са донякъде неуточнени, дори недостатъчни предвид факта, че голямата част от изследователите го използват като показател, по който напасват набираните групи и по този начин по презумпция пациентите не се отличават статистически от контролите. Според онези, които са

изследвали целенасочено състоянието му, преморбидният интелект на пациентите най-често не се отличава от този на здрави контроли [152]. Съществува дори предположение, че при БАР се очертава модел на усилена преморбидна когнитивна годност. Тази зависимост между преморбидно повишени когнитивни функции и БАР е уникална, тъй като почти всички останали психиатрични разстройства се асоциират с различен по степен общ преморбиден когнитивен дефицит [120]. С други думи, изглежда че пациентите демонстрират глобални когнитивни нарушения в зрялост, но непокътнати, а може би дори превъзхождащи връстниците си когнитивни процеси до клиничната изява на болестта [22, 29, 38]. Някои автори все пак откриват по-нисък преморбиден, а и актуален интелект още по време на първия епизод на болестта, но при специфична субпопулация пациенти с БАР – такива с психотични симптоми [24]. За тях е характерен и изключително голям спад в актуалния IQ спрямо премобидното му ниво [232]. Общият интелект на родствениците на пробанди с БАР също не демонстрира отклонения спрямо контроли [22], а ако такива се забележат, то те са налични само при пряко сравнение без да се отклоняват от популационните норми [152, 232].

3.2. Психомоторна скорост

Психомоторните способности могат да бъдат дефинирани като процес на взаимодействие между възприятните системи (всяко от петте сетива), мозъка (където възприетата информация се интерпретира) и тялото (което опосредства реакциите спрямо възприетите стимули) [238]. По-общо разгледано, „психомоторен“ се тълкува в смисъла на взаимодействието между ума и тялото, а „психомоторните способности“ се разглеждат като уменията, които позволяват успешна интеракция с околната среда [222]. Още създателят на модерната теория за психомориката Hermann von Helmholtz прозорливо постановява, че реакцията към стимули от обкръжението е функция от капацитета за обработка на информация и субективната й интерпретация [238]. Следователно капацитетът за ефективни реакции към заобикалящия свят се определя от уникалните за всеки индивид биологични особености на нервната система. Helmholtz дори предполага взаимовръзка между интелигентност и скорост на възприемане. Така обяснение намира и често срещаното и в здраве, и в болест психомоторното забавяне – „резултат от централни или когнитивни механизми и не толкова от периферни или рефлексни такива“ [244]. Важни за тази функция мозъчни региони са лява

дорзолатерална префронтална кора, задна париетална кора и предна цингуларна кора [188].

Психомоторната скорост обичайно е част от комплекса невропсихологични функции, изучавани при БАР. Нарушаването ѝ е често и в маниен, и в депресивен епизод [122, 140, 251]. Според преобладаващите резултати от изследването ѝ (и при всички налични мета-анализи) дефицит поне с умерен размер на ефекта (РЕ) е налице дори по време на симптомна ремисия [20, 30, 122, 184, 230]. Такова психомоторно забавяне се наблюдава още по време на първия афективен епизод на БАР независимо от полярността му, когато медикаментозното и симптомно натоварване е все още минимално. Забавянето е също толкова изразено и в ремисията [128]. В общия случай обаче, нарушенията вероятно са най-изразени в мания, по-меки - в депресивен епизод и най-леки - в еутимия [239]. За разлика от общо взето хомогенните данни в пациентската популация, изследванията сред родственици са малко по-разнородни. Според единствения мета-анализ по темата те не страдат от същото психомоторно забавяне [20]. Същевременно, по-новите изследвания демонстрират забележима разлика в изпълнението при преки потомци на пациенти [16, 67]. Освен това, оценката на психомоторната скорост, получена чрез Digit Symbol Substitution Test (DSST), доказано се влошава с нарастване на степента на генетичния риск за БАР. Именно по тези причини психомоторната скорост се смята за подходящ ендофенотипен маркер на разстройството [84].

3.3. Внимание

Дефинирането на вниманието е сред отдавна съществуващите дискусионни въпроси в психологията. За мозъка са свойствени ограничения в количеството информация, което може да обработва във всеки един момент. За ефективното му функциониране е необходима „стратегия“ за подбор на специфична информация, подлежаща на по-нататъшна обработка [Banich M, 2004 – цит. по 212]. По този начин за вниманието се изгражда разбирането като за комплекс от годности или група процеси, които правят индивида възприемчив към стимулация и определят способността му да обработва и реагира както на външни, така и на вътрешни за организма му стимули [132]. Ето защо вниманието е считано от мнозина за най-основен когнитивен процес, отразяващ съзнателната обработка на информация. Вниманието не е монолитен, единен конструкт, а включва бодрост (alertness),

фокусиране на менталните процеси (mental focus), задълбочено обмисляне (serious consideration) и концентриране (concentration) [88]. Бдителността се счита за автономна функция, ангажираща способността за постигане и поддържане на състояние на бодрост (alert state) [88], което от своя страна изисква промяна във вътрешното състояние в подготовка за възприемане на стимул. Тя предполага постигане и поддържане на състояние на висока чувствителност към новопостъпващи стимули [179]. Разглежда се още като устойчивост на вниманието, определяно чрез способността да се задържи фокуса му за определен период от време [132].

Ориентирането е автоматичен процес, участващ в регистрирането на обекти, което позволява на субекта да локализира цели за анализ [88], в т. ч. способността да се реагира на повтаряща се промяна във фокуса на вниманието [132]. Това обяснява защо в литературата като негови синоними се използват сканиране или превключване на вниманието (attentional shifting) [88, 180].

Подборът е избор на релевантни за целите на актуалното поведение стимули, реакции, спомени, мисли (било то складирани в паметта или представляващи актуални аспекти на окръжаващото) и неглижиране на неуместните в конкретния контекст стимули [179]**.** Под названието селективно внимание, той се дефинира като способност да се подберат един или два външни или вътрешни стимула или идеи, сред множество други (включително липса на стимули) и същевременно да се потискат останалите, които компетитивно привличат вниманието [132].

Като разпределяемост на вниманието се обозначава способността да се реагира едновременно на повече от един стимул или на множество елементи или операции в рамките на единствена активност [132].

Различните автори назовават различните компоненти по различни начини според предпочитанията си, като често един и същ термин се използва за означаване на различни процеси. Някои пък обединяват в единна функция процеси, които други разграничават като отделни и разширяват конструкта внимание дотолкова, че почти го приравняват на екзекутивни функции (вж напр., 88, 179). Макар тези гледища да изглеждат малко пресилени, връзката между някои видове внимание (напр. селективното) и екзекутивните функции е очевидна, поради което те ще бъдат разгледани в съответния раздел.

Нарушения във вниманието неизбежно са налице при БАР [126]. Това е един от когнитивните домени, засягани най-често от тази болест [183]. Дефицит в устойчивостта му не е характерен за депресивен [122], но е многократно документиран по време на маниен епизод [42, 43], а според по-голямата част от изследванията се регистрира и в еутимия [22, 39, 121]. При това, данните са за дефицит, почти толкова изразен, колкото и по време на болестен епизод [43], който се открива и сред млади пациенти, с кратък ход на болестта и малко предшестващи епизоди [118]. Единодушието в литературата се отразява и в данните от няколко мета-анализа, според които РЕ за устойчивост на вниманието е умерен към голям и е силен, постоянен и хомогенен – факт, показателен за наличието на нарушение сред пациентите [20, 122, 230]. При родственици на пациенти не може да се достигне до категорично заключение. Налични са данни в подкрепа на всяка от двете противоположни тези – за наличие и за отсъствие на нарушение в тази функция [22, 44, 235].

3.4. Заучаване и памет

„Заучаване – това е актът на придобиване на някаква информация или умение. Това е психичен процес, който води до съхраняване на думи, идеи, факти, умствени образи и моторни умения (или някакъв друг вид информация) в човешката памет. Паметта е актът на съхраняване на онова, което е било придобито за по-късна употреба. С други думи, това е задържането на информация отвъд настоящия момент“ [1]. Паметта оперира на базата на паметови системи – специфични невронални мрежи, които опосредстват специфични мнемонични процеси. Процедурната памет обхваща кодирането, ретенцията и репродукцията на знания, които се експресират чрез опосредствана от опита, несъзнавана промяна в изпълнението [82]. На нея се противопоставя декларативната памет, която е ангажирана в кодиране, ретенция и репродукция на знания, които могат да бъдат съзнателно и целенасочено припомнени [48]. Формирането, съхранението и възпроизвеждането на трайни спомени (т.нар. дългосрочна памет) се опосредства от процес, наречен консолидация, чиято биологична основа се крие в реорганизация на връзките в определени мозъчни региони [14]. Дълготрайната декларативна памет за общи факти е известна като семантична, а тази за конкретни събития като епизодична [48].

В проучванията върху когницията при БАР е изследвана основно семантичната памет във всичките й етапи. Невроизобразителните методи насочват към участие на медиалния темпорален дял с предоминиране на процесите на фиксация в предната му част и на репродукция – в задната [195], както и на фронталния дял, където по-силна левостранна активация (най-вече във вентролатералната му част) се наблюдава по време на фиксация, а десностранна – по време на репродукция [79]. Области в латералната задна париетална кора също участват в репродукцията [108].

Паметовите нарушения са също сред най-често документираните от изследователите в областта. Промените във вербалната памет при БАР са независими от актуалното афективно състояние и обхващат нарушения както в заучаването на нов, така и в припомнянето на стар материал [145, 225, 230]. Такива нарушения са регистрирани в депресивен епизод [220]. Набелязани са и по време на смесен епизод [122] но са особено характерни за маниен епизод, когато са и най-изразени [239]. Смущенията във вербалната памет и в устойчивостта на вниманието се явяват най-точните предиктори за нивото на изпълнение на когнитивни задачи при манийните пациенти, като съвместно класифицират коректно 91% от всички изследвани лица и 87% от индивидите в маниен епизод [42]. Все още не е постигнато единодушно становище относно най-силно засегнатата подобласт на паметта в мания. Възможно е най-характерните нарушения да са както във фиксация и консолидация [42], така и в отложено припомняне [183], но на практика всеки етап от паметовите процеси – заучаване, кратко и дълго отложено припомняне с и без подсказване и разпознаване може да бъде засегнат [145]. Не по-малко разпространен дефицит се открива и в еутимия. Един от най-новите мета-анализи по темата разкрива дефицит във всички паметови процеси при тази популация пациенти [30]. Този резултат се припокрива до голяма степен с данните на по-ранни изследователи, според които единствено разпознаването остава съхранено [145, 185]. Някои автори описват само изолиран дефицит в непосредствено и отложено припомняне [20]. Дори ремисията след първия маниен епизод не е свързана с пълно когнитивно възстановяване, тъй като установените нарушения в заучаване персистират [58]. Изглежда че дефицитът във фиксацията е и най-характерният дефицит в тази фаза на заболяването [183], като един скорошен мета-анализ му определя голям РЕ [184], а според друг на тази неврокогнитивна функция се пада най-големия РЕ сред всички изследвани функции [230]. Към същото заключение насочва и кривата на заучаване при биполярни пациенти в еутимия, която издава наличие на изразени затруднения в придобиването

на нова информация, при това по време на всички 5 опита за заучаване на списък с думи. При такива тестове пациентите демонстрират напредък с прогресиране броя на опитите, но не достигат нивото на контролите [64, 185]. В сравнение с общата популация рискът за нарушение в непосредственото възпроизвеждане сред еутимни пациенти с БАР е поне седем, а за заучаване – поне осем пъти по-висок [109]. Наблюдаваните при пациентите отклонения явно не са спестени и на техните кръвни роднини. Така например, в лонгитудинално изследване на различни кохорти здрави родственици на пациенти с БАР и шизофрения, произхождащи от семейства с множествено смесено засягане от двете разстройства в поредни поколения както преди, така и след достигане на рисковата възраст за развитие на болестта, се установява дефицит във вербална и зрителна епизодична памет, изразен най-силно при пациентите и по-слабо, но все още значително при родствениците им [148]. Тези данни се подкрепят от получените чрез мета-анализ и систематичен преглед на публикациите по темата резултати, които еднозначно демонстрират нарушение в паметта [22, 112]. И тук, за съжаление, са налице известни разногласия относно конкретните засегнати подобласти на този обхватен домен. Данните от обзор върху проучванията в тази популация убедително насочват към засягане на отложеното припомняне [183], към което по-скорошни проучвания добавят и нарушения в заучаване и непосредствено припомняне [177]. Други автори определят тези увреждания дори като единствени когнитивни нарушения при БАР [67].

3.5. Екзекутивни функции

Терминът „екзекутивни функции“ (ЕФ) (екзекутивен или когнитивен контрол) се използва за обозначаване на комплексната когнитивна обработка на информацията, изискваща координация на няколко отделни процеса с оглед постигане на определена цел [73]. Той се отнася до група процеси „отгоре-надолу“, които влизат в употреба, когато са необходими концентрация и внимание и когато автоматизирани или инстинктивни и интуитивни реакции биха били неподходящи, недостатъчни или невъзможни [75, 153]. Така те позволяват умствено разиграване на идеи, отделяне на време за размисъл преди действие, посрещане на нови, неочаквани предизвикателства, устояване на изкушения, поддържане на фокуса. Използването им изисква усилия – по-лесно е да се продължи текуща дейност така, както е била започната; да се приеме изкушението, отколкото да се отхвърли, да се продължи „на автопилот“, отколкото да

се обмисли какво да се предприеме. Според доминиращото разбиране за структурата на ЕФ, те се опират на три централни компонента: 1) инхибиция (включва инхибиция на реакция; инхибиторен контрол, в това число самоконтрол или т.нар. поведенска инхибиция, която съдейства за устояване на примамливи стимули и импулсивни действия; контрол върху интерференцията, който включва селективно внимание и когнитивна инхибиция); 2) работна памет и 3) когнитивна гъвкавост, известна още като превключване на мисловните схеми (set shifting), умствен флексибилитет, умствено превключване на мисловните схеми и подкрепяща креативния подход, промяната на перспективата на разглеждане на даден проблем, бърза и гъвкава адаптация към промяна в обстоятелствата [68]. Тези три висши ЕФ са в основата на всички останали, сред които разсъждаване, решаване на проблеми, планиране [50]. ЕФ са от първостепенно значение за психичното и физическо здраве; постиженията в обучението и в живота; когнитивното, психологичното и социалното развитие [68].

3.5.1. Инхибиторен контрол

Инхибиторният контрол прави възможно контролирането на внимание, поведение, мисли, емоции, за да се преодолее силно вътрешно предразположение или външна примамка и вместо това да се подходи така, както е по-подходящо или необходимо. Инхибиторният контрол на вниманието (контрол върху интерференцията на възприятно ниво) ни позволява да насочваме вниманието си избирателно (селективно); да го фокусираме върху това, което преценим, докато същевременно потискаме насочването му към други стимули. Т. напр., необходимо е селективно внимание (още – фокусирано внимание, контрол на вниманието, инхибиция на вниманието, ендогенно, отгоре-надолу, активно, целенасочено, волево или екзекутивно внимание), когато на оживено място се опитваме да отсеем точно определен глас [68]. Лабораторна задача, която изследва този аспект на инхибиторния контрол (при това – една от най-често прилаганите при изследване на когниция при БАР) е тестът на Stroop [139], а свързаните с изпълнението й, респ. с изследваната функция мозъчни региони обхващат области от дорзалната и вентрална префронтална и париетална кора [97].

Селективното внимание категорично е нарушено по време на мания и също толкова [189] или в най-добрия случай по-малко – депресия (но все още значимо по-изразено, отколкото в еутимия и при здрави) [37]. Още ранните мета-анализи на

проучванията при еутимни пациенти информират за нарушение със среден РЕ в селективно внимание и контрол върху инхибицията в тази популация пациенти [20, 184, 230], но данните от по-късни проучвания и прегледи на литературата са в същата посока [37, 159]. Като единствено изключение се очертава ремисията след първия епизод, когато наличните по време на епизода нарушения в този домен явно се възстановяват с резолюцията му [128]. Описаните във всички фази на БАР дефицити в селективно внимание и инхибиторни процеси не се забелязват сред първостепенните родственици на пациентите дори в случаите на идентичен с този на пробандите генетичен материал [67, 119, 152].

3.5.2. Работна памет

Работната памет (РП) се възприема като ограничен по капацитет „склад“, в който информацията се задържа много кратко (за секунди до 1 - 2 минути), докато върху нея се извършват някакви умствени манипулации. Съдържанието, постъпващо в работната памет може да произхожда от входящата през сетивата информация или да бъде извличано от дълготрайната памет. И в двата случая тази информация подлежи на обработка, а не просто на задържане чрез преповтаряне, макар това също може да бъде неин компонент [212]. Така работната памет добива критично значение за извличането на смисъл от нещо, което се случва в хода на времето, тъй като винаги е необходимо да се задържи в ума това, което се е случило по-рано и то да се обвърже с това, което ще последва. Без участие на РП е невъзможно разбирането на писмен и говорим език под формата на изречение, параграф или по-дълъг текст; извършването на математически операции; преподреждането на списък със задачи; инкорпорирането на нова информация в създадена мисловна схема или план или за обновяването ѝ; обмислянето на алтернативи; умственото манипулиране на информация с цел извличане на обобщаващ принцип или търсенето на взаимовръзки между факти или идеи. РП прави възможно разсъждаването; има критично значение за способността ни да откриваме връзки между на пръв поглед несвързани неща; да използваме концептуални познания, а не само възприятна информация при взимане на решения; да съобразяваме запомненото си минало и бъдещите си стремления при изготвянето на планове и решения [68]. Във всекидневието нарушаването на функциите на РП се изявява чрез затрудняване в едновременното боравене с няколко различни мисловни линии – напр. поддържане на разговор на шумно парти; събиране или умножаване на дву- и

трицифрени числа наум; помнене на едно, докато се върши друго [132]. Функционирането на РП изисква активиране и на екзекутивния контрол, който е необходим, за да фокусира вниманието и да противодейства на смущения [52] и в този смисъл функционирането й е тясно обвързано с това на инхибиторните процеси [68].

Задачите за РП, проведени в условия на функционални изобразителни изследвания, често демонстрират ангажиране на лява дорзолатерална префронтална кора при използване на вербален тест и дясна дорзолатерална префронтална кора при използване на пространствен [36]. Една от най-често прилаганите в полето на БАР задачи за оценката й е Digit Backwards (DB).

Наличието и обемът на нарушенията в РП при БАР са сред спорните въпроси. В литературата се откриват крайно разнопосочни данни, като някои откровено си противоречат, особено що се отнася до състоянието й по време на депресивен епизод (вж напр. 221, 239). Установеният от мета-анализи и единични проучвания РЕ за наблюдаваното отклонение гравитират между умерен [230] и голям [159], сред дефицитните домени с най-висок размер на ефекта дори, но и сред тези с най-висока хетерогенност между отделните проучвания [20, 122]. По-хомогенни са резултатите за наличието на нарушение на РП в мания [145, 220, 239], а най-консистентните резултати по отношение на непълноценност в този домен като че ли се регистрират в еутимия [30, 128].

Независимо от действителната му величина, нарушението в РП се очертава и като най-често присъстващо в ранните фази на болестта, вкл. по време на ремисията още след първия маниен епизод [58]. Не така стоят нещата при родствениците на пациенти с БАР. При тях като цяло не се откриват подобни нарушения [22, 235] или се установява само гранично по-слабо изпълнение [67]. Дефинитивен дефицит е демонстриран единствено при висока степен на родство – при незасегнатите от болестта монозиготни близнаци на пробандите [183].

3.5.3. Когнитивна гъвкавост

Когнитивната гъвкавост е третия основен компонент на ЕФ. Тя е силно обвързана с останалите два и дори зависи от тях за успешното си функциониране [60]. Нейни аспекти са способността за пространствена промяна на гледната точка (напр.,

мисловно преориентиране на обект в пространството) или междуличностовата перспектива („поглеждане през очите на другия“). Когнитивната гъвкавост включва още достатъчна пластичност за приспособяване към нови изисквания или приоритети, осъзнаване на грешка, възползване от изненадваща възможност. В нейната област попадат също вербалната плавност и превключването между различни мисловни схеми [68].

Условието на задачите за тестване на вербална плавност изисква от участниците да генерират (извличайки от паметта си) думи. При това несъмнено се разчита на достъп до лексикалния запас, но се налага и съсредоточаване върху задачата, подбор на думи, отговарящи на определени критерии и при това – избягване на повторения: все задачи, които ангажират екзекутивния контрол [78]. Затова те могат да бъдат използвани за оценка както на вербални способности, в т. ч. на лексикалния фонд и на способността за извличане от него [76], така и като тест за екезкутивен контрол [199]. Не е ясно обаче кои точно компоненти на вербалната плавност взимат най-активно участие в тези задачи, тъй като за успешно изпълнение участниците трябва да съхраняват инструкциите на задачата и вече генерираните отговори в работната си памет, като същевременно потискат неподходящите отговори и избягват повторенията. Нещо повече, изследваните лица често произвеждат поредици последователни сродни думи (напр. започват с поредица от домашни любимци, след което изброяват селскостопански животни, следвани от птици), което ангажира от една страна способността за комплектоване в групи на базата на систематично претърсване на паметта, а от друга – способността за промяна на критериите за търсене и превключване от една категория към следваща [199]. Ето защо задачите, оценяващи вербална плавност се причисляват към изследващите екзекутивни функции. Вербалната плавност и съответно задачите, които я изследват, са два вида – за букви и за категории. Макар и на пръв поглед доста сходни като общо условие, те всъщност поставят различни изисквания пред изследваното лице. Задачите за категорийна вербална плавност много наподобяват задачи от ежедневието – напр. изготвяне на пазарски списък, така че в изпълнението си изследваните могат да използват вече съществуващи връзки между обвързани концепции, за да генерират отговори. За разлика от тях при изпълнението на задачи за буквена или фонемна вербална плавност думите трябва да бъдат извличани от фонемни категории, което рядко се налага в ежедневната речева продукция, така че на участниците се налага да потискат активацията на семантично или асоциативно свързани думи и да разчитат на нови

стратегии за извличане на подходящи думи [114]. Ето как логично се извежда и информацията, извличана от всяка от задачите – категорийната компонента, използвана като показател за достъпа до семантична информация и в този смисъл - за вербалните дадености и фонемната като показател за състоянието на ЕФ [199]. Проучвания при пациенти с увреда на фронталния дял демонстрират влошено изпълнение на задачите за тестване на вербална плавност [198]. При това изпълнението на категорийната компонента е асоциирано с активация в по-предно-вентралните области на левия преден дял, а на фонемната – с по-задно-дорзалните му региони [114] и с пресуплементарното поле и левия каудатус [94].

Една от най-често използваните за изследването на целенасоченото превключване на мисловните схеми лабораторни задачи е TMT-B [125, 163] Образни методики по време на изпълнението й показват активност в медиална пресуплементорна моторна област и прилежащи префронтални структури с максимална активация в областта на дорзалния преден цингулум [11], а също – в областта на дорзолатерална префронтална кора и в областта на кората между допълнителното моторно поле и цингуларната бразда (предимно левостранно), както и интрапариеталния сулкус билатерално [154].

3.5.3.1. Вербална плавност

Макар и многократно тествана, интактността и на тази област на когнитивното функциониране остава не напълно изяснена при пациентите с БАР. Докато твърдението за дефицит във всяка от фазите на разстройството може да се приеме за доказано, познанията за подтипа, нарушен във всяка от тях и степента на засягането му остават непълни. Открити са доказателства за генерализирано нарушение и на двата подтипа вербална плавност независимо от фазата на болестта, при това – с минимална, дори липсваща разлика между епизод и еутимия [189]. Съобщавани са, обаче и данни за по-специфични нарушения. При депресивните епизоди най-консистентни са данните (вкл. от мета-анализи), насочващи към непълноценност на фонемната, но не и на категорийната компонента на домена [122, 140, 221]. Според някои автори при този контингент показателят е с най-ниски стойности в сравнение с всички останали групи биполярни пациенти и това е достатъчно да ги отличи от контроли [145]. Същевременно, данните за състоянието на вербалната плавност в маниен епизод са

изключително нееднородни. Споменава се за нарушения по време на мания само в категорийна [140]; само в буквена [42]; в категорийна, и във фонемна [122]; в нито една от двете компоненти [145]. Видни са изразените противоречия, предвид които по отношение на манийните епизоди най-достоверно изглежда твърдението за отсъствие на дефицит в коя да е компонента на този домен по време на първия маниен епизод [58]. По подобен начин стоят нещата и в еутимия – резултатите се колебаят между отсъствие на какъвто и да е дефицит [140, 164], вкл. и след първи маниен епизод [58], наличие на дефицит в едната [145, 159] или в другата компонента [135, 230], или пък и в двете [122]. В последния случай все пак прави впечатление по-тежкото засягане на категорийната компонента [20, 184]. Мнозинството от авторите не откриват нарушения в този домен сред първостепенните родственици на пациентите [22, 183].

3.5.3.2. Превключване на мисловните схеми

Резултатите от приложението на TMT-B сред биполярни пациенти са също доста противоречиви, особено що се отнася до измерванията по време на болестен епизод. При пациенти в маниен епизод – както първи, така и пореден – е демонстрирано както отсъствие, така и наличие на нарушение, при това – с умерен към голям РЕ [58, 122, 145]. В депресия получените резултати за наличен дефицит изглеждат малко по-хомогенни [122, 145, 221]. Най-твърдо установено е наличието на дефицит по време на еутимия, за което свидетелстват резултатите и на единични изследвания [159], и на мета-анализи [128, 184, 230]. Установеното нарушение е изразено [20, 30, 118]. По-рядко се констатира липса на проблем в превключваемостта на мисловните схеми извън болестен епизод [145, 225]. Повечето изследователи не намират нарушение в този показател и сред първостепенните родственици на пациентите [22, 67].

4. Променливи с възможно влияние върху когнитивния статус

Описаните в предходния раздел промени в когнитивното функциониране при пациенти с БАР, макар видни и доказуеми, не са универсални. Когнитивните процеси в здраве и в болест се влияят от състоянието на главния мозък, което от своя страна се определя от редица индивидуални биологични особености и от средови въздействия. Резултатите от множество проучвания при БАР демонстрират модулиращия ефект на

разнообразни демографски и клинични индекси върху когнитивната годност на пациентите: пол, актуална възраст, възраст при дебюта на болестта, актуално състояние (епизод, ремисия), продължителност на конкретния болестен епизод, наличие на позитивни или негативни, както и резидуални депресивни симптоми, приемани медикаменти, ход и продължителност на болестта, брой предхождащи болестни епизоди, брой предходни хоспитализации и пр. [66, 126, 144, 145, 162, 183, 201, 219, 230].

4.1. Фактори, свързани с биологични особености на индивида

Отдавна известен факт е, че при индивиди без психични разстройства съществуват междуполови различия в когнитивните годности. Т. напр., жените демонстрират предимство при тестове за вербална плавност, скорост на възприемане на информацията, фини двигателни умения, вербална памет и заучаване, разпознаване на лица, докато мъжете са по-добри в разрешаването на математически проблеми и при тестове за зрително-пространствени способности и зрително-пространствената епизодична памет [103, 229]. Според някои, към преимуществата на мъжете може да се добави и по-добра РП, но мнението по този въпрос не е единодушно. Същото важи за внимание, вербални способности и скорост на обработка на информацията, които по-скоро функционират на еднакво ниво при двата пола [133, 229]. Изглежда, че полът е важна детерминанта на неврокогнитивното функциониране и сред пациенти с БАР. Изследвани още по време на първия им маниен епизод, мъжете показват по-добри резултати на тестове за устойчивост на вниманието и превключване на менталните процеси, а жените – за вербално заучаване: разлика, аналгогична на регистрираната при здрави контроли [175]. Жените демонстрират по-добри резултати при тестове за вербална памет и по време на еутимия и то независимо от броя предшестващи епизоди [142].

Промяната на познавателните процеси, настъпваща с напредването на възрастта, е добре документирана. Някои от тях се съхраняват добре в процеса на остаряване, но други започват своя низходящ ход още от ранна зряла възраст. Такива са т. нар. флуидни когнитивни функции, сред които са някои аспекти на паметта (дългосрочна, но не краткосрочна; епизодична, но не семантична; фиксация и възпроизвеждане и не толкова съхранение), на вниманието (напр., селективност, разпределяемост,

превключваемост, но не устойчивост), на екзекутивните функции (РП), способността за разсъждаване, скоростта на обработка на информацията. Дефицитът в последната може да обясни някои от другите описани нарушения [61, 86]. Същевременно, проучвания при биполярни пациенти сочат, че именно скоростта на обработка на информацията е функцията, която търпи диспропорционално влошаване с напредване на възрастта [131, 242].

4.2. Фактори, свързани с болестта

Възрастта на индивида по време на първия болестен епизод се оказва един от съществените фактори, определящи когнитивната му годност [167], като това се демонстрира от съществуващата обратна зависимост между нея и показателите за внимание и екзекутивни функции [142, 189]. Подобни данни са налице и по отношение на вербална памет [Bora E et al, 2007 – цит. по 126], скорост на обработка на информацията при необходимост от контролиране на интерференцията [124], психомоторна скорост [225]. Освен нея, върху неврокогнитивните промени при БАР влияние оказва и общият брой афективни епизоди, броят на депресивните и на манийните епизоди поотделно, броят и продължителността на хоспитализациите [25]. Изглежда, че напредването на болестта оказва прогресиращо негативно влияние върху устойчивостта на вниманието [43] и върху вербалната памет [39, 145]. Наред с екзекутивните функции, устойчивостта на вниманието изявява по-изразена дисфункция при по-голям брой манийни епизоди, докато повече депресивни епизоди водят до по-явно влошаване и на зрителна и пространствена памет [183]. Броят манийни епизоди, броят на хоспитализации и общата продължителност на болестта оказват негативно въздействие и върху внимание и работна памет [111], макар че информацията за конкретните когнитивни домени, които се влияят от тях е противоречива [39, 142]. Изразеността на манийните симптоми е също важна и този факт намира отражение в съшествуващата негативна корелация между резултата на YMRS и екзекутивни функции по време на всички фази на болестта [189]. Пациентите с първи епизод на БАР имат по-съхранени когнитивни функции от тези с множество епизоди [187]. И все пак, при систематична обработка на данните от наличните изследвания се оказва, че когнитивното влошаване е обвързано с общия брой афективни епизоди в само 1 от общо 4 изследвания, контролирали за този показател; с възрастта на изява при 1 от 6 изследвания; с броя години, прекарани в болест при 5 от

11 изследвания и е напълно независимо от продължителността на актуалната ремисия [183].

Психотичните симптоми, характеризиращи субпопулация биполярни пациенти също оказват съществено влияние върху познавателните функции. Малко са авторите, които не откриват взаимовръзка между историята за предходни психотични симптоми и тежестта на когнитивните нарушения при БАР [32]. Изглежда, че неврокогнитивната дисфункция при наличието на история за такива симптоми се определя именно от тях [201] – повечето изследователи асоциират наличието на такава анамнеза с по-тежки и трайни нарушения в редица области на когницията: IQ, когнитивна гъвкавост, планиране, промяна на нагласите, вербална плавност, способност за инхибиция на неподходяща реакция [129, 130], вербална памет [111, 129, 130, 145], работна памет [85, 111], внимание [111]. По-интересно обаче е, че наличието или отсъствието на пробанд с психотични симптоми се асоциира със степента на когнитивна съхраненост и на неговите родственици – по-пълноценно когнитивно функциониране демонстрират роднини на биполярни пациенти без история за психотични симптоми в рода [152, 232].

4.3. Фактори, свързани с лечението

Съчетанието на съвкупността от разнообразните странични ефекти на повечето психофармакологични средства с необходимостта от продължителна медикаментозна терапия като неизбежен елемент от дългосрочния терапевтичен план при БАР налага системно проследяване на влиянията на лекарствената терапия върху когнитивните функции на пациентите. Ефектът на повечето от медикаментите, използвани в лечението на БАР, остава все още непълно изяснен. Разнопосочни данни насочват както към про-, така и към антикогнитивен ефект на много медикаменти от разнообразни класове и препятстват извличането на категорични заключения. Все пак, наличната литература налага извода за относително мек и често преходен когнитивен ефект на медикаментите, който едва ли е в състояние да обоснове величината на познавателния дефицит, регистриран при пациентите [231].

5. Възможни източници на хетерогенност

Както логично може да се предположи, всяка от горните променливи е в състояние да внесе хетерогенност в резултатите при изследване на когницията. Редица фактори, свързани с методологията на провежданите изследвания, могат да способстват допълнително за наблюдаваната неоднородност на получените данни, които понякога са дори противоположни. Тяхното разбиране и съобразяване би подпомогнало коректното тълкуване, сравняване и обобщаване на резултатите.

Един от основните методологични недостатъци е съвместното изследване в обща група на пациенти с БАР I и II [197, 219]. В литературата са налице достатъчно данни, подкрепящи тезата за разлика между когнитивните профили на тези две разстройства с по-леко и ограничено засягане при БАР II [121, 228]. Несъобразяването с конкретния подтип БАР се превръща в предпоставка за замъгляване на резултата и за извеждане на погрешни заключения – от снижено по изразеност нарушение до фалшиво негативен резултат. С аналогични последици е и срещаното формиране на извадки пациенти без съобразяване с актуалния афективен статус, при което в една и съща група попадат напр. пробанди с депресивен и със смесен епизод [49]. Среща се и пълно отсъствие на информация за афективно състояние на пациентите към момента на изследването [156]. Самото дефиниране на епизод и ремисия е чрез неоднородни критерии, вкл. с приемане на различни прагови стойности по скалите за оценка на афективния статус [121, 197]. Повечето по-ранни изследвания дори не удостоверяват наличието на еутимия чрез стандартни въпросници [167]. Включващите и изключващи критерии за участие в изследване са друг замъгляващ фактор. Т. напр., психиатричният коморбидитет е изключващ критерий при едни, но не и при други проучвания и това може да допринесе от една страна за формиране на нерепрезентативни за биполярната популация извадки (напр., изключване на често срещаната при биполярни пациенти анамнеза за злоупотреба с ПАВ) [122, 193, 206], а от друга – да наруши директната сравнимост на резултатите, ако не се съобразят свързаните с коморбидните разстройства когнитивни последици. Важно значение има и размерът на изследваните групи. Редица автори използват твърде малки групи [122], а е добре известно, че статистическата сила на резултатите нараства пропорционално на техния размер [217]. При недостатъчно големи групи вероятността за улавяне на действителен ефект е слаба, което води до ниска позитивна предиктивна стойност на установения ефект и

преувеличаване на големината му. Ниската статистическа сила понижава вероятността статистически значим резултат да отразява действителен ефект.

До неотдавна в много от достъпните проучвания не са описвани детайлно възрастта при изява на болестта, общият и разделен брой манийни и депресивни епизоди, общата продължителност на болестта, историята за психотични симптоми, броят хоспитализации, коморбидитетът и пр. [167]. До нееднородност биха могли да доведат и различните резидуални афективни симптоми при иначе еутимни пациенти [122]. Наличието на субсиндромни симптоми е често срещано при биполярните пациенти и може да окаже влияние върху изпълнението дори при пациенти, които са в задоволително състояние по време на тестирането. Статистически контрол за актуални афективни симптоми би могъл значително да редуцира междугруповите разлики [184] и такъв вече се прави стандартно [167].

Използването на различни задачи за изследване на когницията може да понижи надеждността и валидността на получените резултати. Разнопосочните данни относно степента на съхраненост/увреда на един от най-често изследваните домени – екзекутивни функции например, вероятно в голяма степен се дължи на използването на различни методологични критерии и подходи. Съществуват редица концептуализации на конструкта ЕФ [Eslinger PJ, 1996 цит. по 230]. Използването на различни дефиниции от различни автори неизбежно води до използване на различни оценъчни инструменти, което от своя страна може да затрудни единното разбиране на природата на екзекутивната дисфункция при БАР. Използването на различни тестове или мерки може поне отчасти да обяснява и нееднородните резултати за състоянието на вниманието [230]. От друга страна, различни тестове, насочени към оценка на един и същ домен, всъщност оценяват в различна степен отделни негови субкомпоненти [160]. Сходен по същество недостатък на невропсихологичните тестове е и това че един тест обикновено изследва няколко домена. Тестовете за ЕФ, например, често се определят като „замърсени“, защото не изследват самостоятелно определен когнитивен домен (напр., решаване на проблеми или вербална плавност). Т. напр., тестове като WCST и ID/ED от CANTAB се използват за оценяване на способността за решаване на проблеми. Освен нея обаче, за изпълнението си те разчитат, респ. изследват и превключваемост на вниманието, създаване на хипотези и използване на обратна връзка за проверката им, работна памет [141].

6. Невроизобразяване и когниция при БАР

Въпреки неоднозначността на резултатите в наличната литература, все пак се налага заключението за наличие на асоциация между биполярността и дефекти в някои области на познавателното функциониране. Нещо повече, описаните нарушения се подкрепят от все по-често използваните през последните години невроизобразителни методики и добре пасват на предложения чрез този подход модел за възникване на основните симптоми на БАР, който предполага наличието на структурни и функционални абнормности в т. нар фронтолимбични невронални кръгове [208, 209, 210]. Съществуват описания на емоционален кръг, опериращ въз основа на съвместното функциониране на т.нар. вентрална система, включваща амигдала, инсула, вентрален стриатум, вентрална предна цингуларна и орбитофронтална кора и дорзална система, към която се числят хипокамп, дорзална предна цингуларна и дорзолатерална префронтална кора [170]. Тези две системи, известни като вентрална лимбична и дорзална когнитивна система, са отговорни съответно за възприемането и регулацията на емоциите. Следователно, в основата на дисрегулацията на настроението при БАР е възможно да лежи нарушение в баланса между тях – свръхактивация във вентралната и хипоактивация в дорзалната система, в резултат на което намалява префронталната модулация на подкорови и средно-темпорални структури [171, 210]. Моделът е базиран на вече установените отклонения в структурата и функцията на мозъчни региони, участващи в тези мрежи. Два мета-анализа – един на структурните и един на функционалните изобразителни изследвания при БАР – действително демонстрират припокриващи се региони на редуцирана активация и намалено сиво вещество, принадлежащи към свързаната с регулацията на емоциите кортикално-когнитивна мозъчна мрежа, наред с повишена активация в лимбични региони, които медиират усещането възприемането на емоциите и генерирането на емоционалните отговори [106]. Посочените модели на активация обаче се валидни при изпълнение на задачи, свързани с генериране не само на емоционални, но и на когнитивни реакции. Т. напр., при БАР е открита хипоактивация на област от левостранната вентролатерална префронтална кора по време на изпълнение на задача за селективно внимание (SCWT) без връзка с актуалния афективен статус [27]. Изпълнението на същия тест по време на биполярна депресия прибавя и понижена активация в дорзален цингулум [116], а задачи за внимание и екезкутивни функции са свързани с по-ниска от очакваната активност в префронталната кора [45]. При изпълнение на задача за оценка на устойчивост на

вниманието е регистриран повишен субкортикален (вентрален стриатум, амигдала), но и понижен дорзолатерално-префронтален метаболизъм, който вероятно отразява неуспех в активацията на важните за екзекутивния контрол мозъчни региони [116]. В мания пък е докладвана по-ниска спрямо контроли активация на долна префронтална кора, чиято функция се асоциира с успешна инхибиция на реакция [13]. Тази промяна не се възстановява с резолюцията на епизода, тъй като е наблюдавана и у еутимни пациенти [233]. При тях се регистрира още и понижена активация на вентрална и дорзална префронтална кора и на дорзален цингулум по време на задачи за РП [116]. Същевременно, при изпълнение на когнитивни, неемоционални задачи, напр. оценяващи устойчивостта на вниманието и при задачи за РП в тази популация биполярни пациенти е докладвана свръхактивация в области, свързани с вентралната емоционална система – вентролатерална префронтална кора, амигдала, без да се регистрира разлика в самото изпълнение [116, 208]. Както вече се спомена, описаните функционални промени като цяло съответстват и на установените структурни изменения в главния мозък при биполярни пациенти – уголемена амигдала [211], редуцирани по обем дорзална и вентрална префронтална кора [19, 210], понякога – и смален хипокамп [116]. От всичко изброено логично следват два извода: 1) промяната в структурата и функцията на определени мозъчни региони е в състояние да предостави приемливо обяснение както за емоционалните, така и за познавателните промени при биполярните пациенти; 2) начинът на обработка на информацията на „биполярния“ мозък се различава от този на „здравия“ по това, че при биполярните пациенти се активират „емоционални“ мозъчни области за обработка на неемоционална информация [45].

7. Етиология на когнитивния дефицит

Изводи за възникването на когнитивните нарушения могат да се правят от резултатите, получени от изследвания на пациенти в различни етапи от развитието на болестта. Както стана ясно, промените в познавателното функциониране са налице отрано в хода на болестта и се регистрират и в, и извън болестен епизод, като при това са обвързани с наблюдаеми, доказуеми отклонения в структурата и функцията на мозъка. Промени в сивото и бяло мозъчно вещество на биполярни пациенти се докладват от проучвания с невроизобразителни методики [10, 191, 210, 211]. Същевременно, многократно е верифицирано много ранно наличие на значими

нарушения в устойчивост на вниманието, заучаване, памет, невербално мислене и ЕФ [118, 168, 183] и същевременно липса на по-изразен спад в когнитивния капацитет в хода на времето при възрастни пациенти в сравнение с контроли [65]. Тези находки, в комбинация с демонстрираните също чрез невроизобразителни методики разлики в модела на узряване на мозъка при деца, впоследствие развили БАР, подкрепят идеята, че при БАР е налице специфичен профил на невроразвитие, различен от този при пациенти с други психиатрични разстройства и при здрави [87]. Описаният невроразвитиен модел за генезата на БАР обаче, колкото и примамлив и на пръв поглед достоверен да е, не успява да обясни всички проведени до момента наблюдения. Тук се намесва по-съвременната теория за участието на невродегенеративни фактори [129].

Невродегенеративната хипотеза постулира прогресивна невронална увреда, възникваща под въздействие на ексцесивния стрес, асоцииран с хроничните афективни нарушения [90]. В нейна подкрепа говори установената стабилна корелация между когнитивната дисфункция (общото невропсихологично функциониране) и тежестта на болестта, изразена чрез броя и продължителността на болестните епизоди и броя на психиатричните хоспитализации [39, 43, 122], както и между изброените фактори и прогресирането на откриваните при пациентите мозъчни изменения [19, 98, 210].

Двете концепции не са взаимно изключващи се, дори напротив – биха могли чудесно да се допълват. Възможно е предразположението към БАР да се изявява в различната траектория на мозъчно узряване, заложена още преди раждането. На този фон, на определен етап от живота, преципитирано или не от външни фактори функционално декомпенсиране на техния „различен“ мозък би могло да доведе до изявата на симптомите на заболяването. Бидейки също невробиологични феномени, тези симптоми от своя страна може би биха изменили допълнително мозъчната анатомия/свързаност и функция и така промените да се задълбочат. Характерните прояви на афективните епизоди (в т. ч. и когнитивните), са идеално позиционирани да увеличат допълнително риска за мозъчна ранимост (напр. намаления прием на храна по време на депресия или злоупотребата с алкохол и ПАВ по време на мания). Разбира се, към момента подобни твърдения, макар логични, са недоказани, плод на спекулации и предположения. Необходима е повече информация, за да бъдат те потвърдени или отхвърлени.

В обобщение на горното, когнитивните нарушения са неизменно присъщи, очаквани симптоми на болестта – такива, каквито са афективните промени и изменението в енергетичния заряд и целенасочената активност. Нещо повече, в основата на всички най-вероятно лежи общ патогенетичен механизъм. Така, някак плавно и от само себе си изясняването на произхода и развитието на когнитивните нарушения при БАР би имало съществен принос към отговора на въпроса за генезата на самото разстройство.

8. Когниция и психосоциално функциониране

Когнитивният статус на засегнатите от БАР показва системно асоциация с функционалния изход от болестта и оттам – с благосъстоянието на пациентите. Противоположно на доскоро общоприетото схващане, при фрустриращо висок дял от биполярните болни – почти 2/3 – се отчита някаква степен на дефицит във функционирането между болестните епизоди [216, 226]. Изчислено е, че 20% до 60% от вариантността във функционалния изход от БАР, могат да бъдат обяснени с нивото на когнитивно функциониране [93]. Добре известно е, че около половината от болните са безработни [12], още 1/5 са ангажирани почасово или като доброволци, а само 27% са назначени на пълен работен ден. Професионалният статус от своя страна се очертава като една от областите на живота, значимо асоциирани с нивото на когнитивно функциониране [70]. Приема се, че именно състоянието на невропсихологичните функции е решаващо за професионалното и психосоциално функциониране, като при това нарушенията в паметта се считат за по-силно обвързани с него, отколкото клиничната картина [144]. Нарушенията в паметта и ученето могат да се отразят върху болестния процес и функционалния изход, влияейки върху придържането към лечението: засяга се способността да се запомнят терапевтичните указания, да се възприеме важността на приема на медикаментите, да се интерпретират проявите на страничните им ефекти и т. н. Това води до увеличаване на броя на релапсите, а това носи със себе си задълбочаване на нарушенията и по-нататъшно влошаване на психосоциалното функциониране [109]. Определящи за цялостното психосоциално функциониране както по време на остър епизод, така и по време на еутимия са вербална памет, ЕФ, концентрация, РП и скорост на обработка на информацията [248]. При това, пациентите с първи болестен епизод на БАР се справят по-добре от тези с множество

епизоди в области като автономност, работа, междуличностни взаимоотношения, свободно време [187].

9. Значимостта на познавателните функции

В предходните раздели вече бе загатната висока стойност на уточнен когнитивен ендофенотип. Потенциалните ползи от дефинирането на ендофенотипове се разпростират из редица полета на теорията и практиката, свързани не само с разглежданото разстройство, но с психиатрията и невронауките въобще. Използването на актуалните диагностични класификации, вкл. DSM-IV, несъмнено допринася за затрудненията в тяхното разкриване. Те са базирани на групи от симптоми и характеристики на клиничния ход, които не непременно описват хомогенни разстройства, а по-скоро отразяват общ финален изход на различни патофизиологични процеси [Charney DS, et al, 2002 – цит. по 101]. Докато симптомите могат да са израз на компенсаторни биологични и дори поведенски механизми, които при това варират в хода на болестта и лечението, то профилът на подлежащата мозъчна дисфункция е трайно наличен маркер, който може да бъде изследван и характеризиран и на генетично ниво. Самата идея зад търсенето на ендофенотипове отразява възможността, която те дават да се достигне до генетичните основи на психиатричните разстройства [101]. Ендофенотиповете носят потенциала да разширят неимоверно разбирането за взаимоотношенията между гени и околна среда във връзка с измеренията на мозъка и поведението в здраве и болест [96]. Осигурявайки важни насоки за търсене на причините за психиатричните разстройства те са в състояние да дадат визия за подобрени методи за създаване на релевантни за човешката психопатология и удобни за експериментиране животински модели, които значително да улеснят развитието и скринирането на нови терапии, за сформиране на етиологично по-хомогенни групи за изследователски цели, за предвиждане на изявата на болест в податливи индивиди и съответно на това за подобрена ранна класификация, диагностика, превенция и лечение, за предвиждане на отговора към специфични терапевтични подходи [53, 72, 91, 240].

10. Обобщение, изводи и основания за провеждане на настоящата разработка

БАР е често срещано, заболяване с непълноценно изяснена етиология и неудовлетворително до момента лечение. Разстройството е класифицирано въз основа на клинични и, твърде вероятно, повърхностни сходства с други разстройства. Неовладяното му развитие носи опустошителни последици в личен, общоикономически и социален план. Генетичните търсения на първичното нарушение, отговорно за възникването му, са затруднени от мултифакторната му обусловеност. През седемдесетте години на миналия век се заражда идеята за формулиране на ендофенотипове във всяко тежко невропатологично разстройство. До момента с тази цел са изследвани анатомични, свързани с развитието, електрофизиологични, метаболитни, сензорни и когнитивни характеристики. Когнитивните нарушения при психични заболявания (в т. ч. и при БАР) привличат все повече вниманието на изследователите поради явното си и значително влияние върху изхода от болестта. Като причина за възникването им е визиран дефицит в невроразвитието, но и невродегенеративен процес, произхождащ от болестта или протичащ паралелно с нея. Доказателствата в полза на всяка от двете хипотези са изобилни и убедителни и може би истината за генезата на нарушеното невропсихологично функциониране се крие по средата. Изначалното нарушение в развитието на нервната система, започнало още интраутеринно би могло да оформи различни начини за обработка на информация и да ограничи компенсаторните възможности на главния мозък. В хода на индивидуалния живот структурните мозъчни промени вероятно се задълбочават, допринасят към функционалната инсуфициентност и се проявяват и чрез поведенските, афективните, когнитивните симптоми на болестта. Те от своя страна поддържат и задълбочавт мозъчните нарушения.

Когницията представлява форма на висша организация на функциите на множество мозъчни системи, която прави възможно разумното, целенасочено, гъвкаво и в крайна сметка адаптивно поведение. Трудът на много учени показва, че при БАР отделни когнитивни домени са идеално ситуирани и изпълняват всички необходими условия, които дадена биологична характеристика би трябвало да покрие, за да може да бъде определена за ендофенотип. БАР е с изключително висока унаследяемост. Всъщност, при наличие на един засегнат от двойка монозиготни близнаци рискът за изява на заболяването у здравия, достига до впечатляващите 70%, т. е. е между 50 и

140 пъти по-висок от популационния (0,5% - 1,5%). Висока степен на генетична обусловеност (унаследяемост) характеризира и много когнитивни функции – интелект, внимание, памет, скорост на обработка на информацията, ЕФ, а те са и най-често изследваните при БАР когнитивни домени. Единодушие по отношение на конкретните засегнати когнитивни домени и степента на изразеност на дисфункциите им липсва. Все пак, най-често съобщавани в литературата са нарушенията в психомоторика, памет, устойчивост на вниманието, екзекутивни функции. Описаният невропсихологичен дефицит се наблюдава по време на всички фази на болестта – както в мания и в депресия, така и през еутимните периоди, макар че някои нарушения в засегнатите области „се омекотяват“ през свободните от афективни нарушения периоди. Инсуфициенция в същите области, но обичайно изразена в по-слаба степен, е установена и сред незасегнатите първостепенни родственици на биполярните пациенти.

Структурните и функционални отклонения в главния мозък могат да бъдат характеризирани по същия начин: както при пробандите, така и при техните близки се откриват промени в обема и активността на определени мозъчни региони, повечето от които са компоненти на мозъчни системи за контрол върху емоциите и когницията.

Редица фактори оказват модулиращ ефект върху когницията. Сред тях попадат демографски характеристики (напр., възраст и пол); такива, свързани с хода на болестта (напр. брой афективни епизоди, хоспитализации, продължителност на болестта и пр.) и с нейното лечение. Откроява се анамнезата за психотични симптоми, която се асоциира с по-задълбочен и разпространен когнитивен дефицит.

Липсата на точно съобщаване и контрол за въздействието на тези и редица други фактори поражда съмнение в достоверността на резултатите. Хомогенността на изследваните групи се понижава поради използването на различни дефиниции за отделни когнитивни домени, на различни инструменти за оценката им, на нееднородни критерии за определяне на актуалното афективно състояние. Изследването на недостатъчно големи извадки намалява статистическата тежест на находките. Всичко това затруднява сравнимостта на резултатите и вероятно е сред важните причини за тяхната разнородност.

Изглежда, че неблагоприятните последици от болестта са тясно обвързани с невропсихологичното функциониране. С особена сила това важи за паметта, чиято

непълноценност би могла да доведе до нередовен медикаментозен прием, неразпознаване на симптоми и странични ефекти, зачестяване на релапсите и по-нататъшно затягане на протичането.

Дефинирането на ендофенотип би могло да хвърли светлина върху подлежащите невробиологични основи на разстройството, а ползите от това биха били неизмерими. Коректното му класифициране би препятствало поставянето на неточна диагноза с всички изводими от това последици и не на последно място би довело до уеднаквяване на диагностичните групи за изследователски цели. Ранното диагностициране и възможността за прогнозиране степента на риск биха намалили в дългосрочен план заболяваемостта. Целенасоченото, индивидуализирано, съобразено с етиологията, а не повърхностно симптоматично лечение би подобрило шансовете за успешна намеса и в крайна сметка би повлияло благоприятно хода на заболяването.

Настоящата разработка цели да добави към вече немалкия масив от данни в тази област още съвременна информация за българската популация, каквато към настоящия момент практически липсва. Макар и ненапълно изчистени от влиянието на много модериращи фактори, резултатите от нея носят потенциал да разширят познанията ни в теоретичен и уменията ни в практически план и в крайна сметка – да доведат до по-добро и пълноценно обгрижване на биполярните болни и на застрашените от това заболяване „високорискови“ индивиди.

Разбира се, належащо необходима е допълнителна работа по темата. Предвид подозираната невроразвитийна генеза на разстройството от съществено значение е провеждането на повече и по-продължителни лонгитудинални проучвания върху кохорти от новородени. Неколкократното изследване на едни и същи индивиди в хода на развитието позволява много по-точна и сигурна, проспективно потвърдена диагноза; проследяване на траекторията на развитие на когнитивните показатели; сравняване на промените преди и след изявата на болестта; откриване на разлики между засегнати и незасегнати; изследване на индивиди, още неподлагани на въздействието на замъгляващи фактори (напр., медикаментозно лечение). Комбинирането на невропсихологични, образни, електрофизиологични изследвания при такива кохорти би могло неимоверно да увеличи информативността на резултатите по отношение на засегнатите домени като ги обвърже с определени области на променена мозъчна структура и функция. Включването и на техни първостепенни родственици в такива комплексни проучвания би могло да даде допълнителна информация за характера на

засягане при фамилно обременените индивиди, а може би и да открие протективни фактори, каквито са налице само при здрави близки родственици. За да бъдат данните достоверни, би следвало да бъдат снижени до минимум методологичните недостатъци на провежданите изследвания. Увеличаване на размера на групите, унифициране на критериите за афективен епизод, респ. еутимия, приемане на единни дефиниции за ключови термини, достигане на консенсус относно използваните диагностични и невропсихологични инструменти – това са малка част от аспектите, които изискват своевременно прецизиране, за да могат най-накрая учените от цял свят да проговорят на един език, докато продължават да се придвижват напред в интригуващата и все още изпълнена със загадки територия на БАР.

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1. Цел

Да се очертае профила на когнитивни нарушения при маниен/смесен епизод на биполярно афективно разстройство тип I и да се провери дали той носи ендофенотипни характеристики.

2. Задачи

1.1. Изследване на широк спектър когнитивни функции при пациенти, страдащи от БАР I и намиращи се в маниен/смесен епизод (М/СЕ) и такива в еутимия (Е).

1.2. Изследване на същия когнитивен спектър при първостепенни родственици на пациентите (ПР).

1.3. Изследване на същия когнитивен спектър при група от общността, която не страда от БАР и няма първостепенни родственици, страдащи от тази болест – т.нар. „здрави контроли“ (ЗК).

1.4. Сравняване на очертания когнитивен профил между изброените групи.

IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Настоящото проучване се основава върху хипотезата, че при „голямото“ биполярно афективно разстройство може да се регистрира (относително) специфичен профил на трайни когнитивни нарушения, които частично или в целостта си персистират по време на еутимия, налице са при първостепенни родственици на пациентите и поне част от тях допринасят значимо за социалната дисфункция на болните индивиди.

1. Дизайн

Актуалното проучване представлява срезово неинтервенционално изследване на когнитивното функциониране на лица с и без диагноза БАР I, изследвани в периода юни 2012 г. – юли 2015 г.

2. Материал

2.1. Обект на проучването

В проучването бяха включени 108 изследвани лица (ИЛ), разпределени в четири групи:

Група 1: 30 пациенти с БАР I по време на маниен/смесен епизод – М/СЕ

Група 2: 28 пациенти с БАР I по време на еутимия – Е

Група 3: 26 първостепенни родственици на пациенти с БАР I – ПР

Група 4: 24 здрави контроли – ЗК

2.2. Критерии за включване и изключване на ИЛ

2.2.1. Критерии за включване

<u>За всички групи</u>:

- дееспособни мъже и жени на възраст между 18 и 65 години;
- подписана форма за информирано съгласие (ИС);
- свободно владеене на български език.

За Група 1 (М/СЕ):

- верифицирана диагноза БАР I според критериите на DSM-IV-TR;
- оценка по YMRS > 12 точки.

За Група 2 (Е):

- верифицирана диагноза БАР I според критериите на DSM-IV-TR;
- оценка по YMRS ≤ 12 точки И оценка по HAM-D-21 ≤ 7 точки;
- продължителност на еутимния период минимум 8 седмици.

За Група 3 (ПР):

- наличие на поне един първостепенен родственик с диагноза БАР I.

2.2.2. Критерии за изключване

За всички групи:

- липса на съгласие за участие от страна на ИЛ, респ. отсъствие на подписана форма за информирано съгласие (ИС);
- наличие на декомпенсирано общомедицинско или неврологично заболяване;
- телесно заболяване, увреда или дефект, ограничаващо способността на ИЛ да се включи пълноценно в процедурите по изследването;
- анамнеза за травма на главата с/без загуба на съзнание;
- достигната максимална образователна степен ≤ 4^{ти} клас;
- неспособност за разбиране на инструкциите.

За Групи 1 (М/СЕ) и 2 (Е):

- проведено ЕКТ през изминалите 12 месеца;
- злоупотреба с ПАВ през предходните 6 месеца;
- психиатричен коморбидитет по ос 1 на DSM-IV-TR.

За Група 3 (ПР):

- пожизнена психиатрична диагноза;
- прием на психоактивни медикаменти през последните 12 часа.

За Група 4 (ЗК):

- пожизнена психиатрична диагноза;
- родственик до първа степен с поставена диагноза БАР I;
- прием на психоактивни медикаменти през последните 12 часа.

3. Процедури по проучването

Всички процедури по актуалното проучване са извършени от автора.

3.1. Процедури по набиране на ИЛ

В съответствие с поставените цел и задачи в това проучване взеха участие четири групи ИЛ. Участието на всички ИЛ бе напълно доброволно, никаква форма на награда не е предлагана или получавана от кое да е от тях. Поканата за участие към ИЛ се отправяше в личен или телефонен разговор с изследователя. Не е използвана някаква форма на публично разпространяване на информация или реклама за набиране на участниците. Всички участници са с българско гражданство. Ареалът на набирането им е цяла България.

Групата на пациентите в М/СЕ се състои от 30 последователно преминали през денонощен или дневен стационар на втора психиатрична клиника към УБАЛНП „Свети Наум“ ЕАД-София пациенти с БАР I.

За набиране на групата на пациентите в Е (28 ИЛ) бе направен опит за осъществяване на контакт с пациентите, изследвани по време на М/СЕ. За трима от тях, при които това се оказа възможно, повторното изследване бе проведено минимум 8 седмици след навлизане в период на еутимия. За останалата част от пациентите, изследвани по време на М/СЕ, повторното изследване не можа да се осъществи, поради практически трудности при придвижване от местоживеенето им до мястото на провеждане на изследването. За допълване на бройката в група Е бяха рекрутирани пациенти с БАР I, посещаващи клиниката в рамките на контролни и проследяващи прегледи като част от обичайното им обслужване. Направена бе и справка в архива на УМБАЛНП „Свети Наум“ ЕАД-София за пациенти, лекувани в денонощен или дневен психиатричен стационар на Втора психиатрична клиника за периода януари 2012 – януари 2014 г., като бяха подбрани всички преминали през клиниката пациенти, изписани с диагноза БАР I (независимо от полярността на епизода по време на съответната хоспитализация – хипоманиен, маниен, смесен, депресивен) на възраст към момента на хоспитализацията между 18 и 62 години, за които бяха налични контактни

данни (телефонен номер на пациента или негово доверено лице). Цялата налична документация бе преглеждана, като съдържащата се информация бе оценявана за съответствие с диагнозата на изписване и на подходящите пациенти бе предлагано участие в проучването в телефонен разговор. Причини за невключване бяха: отказ от страна на пациента, местожителство извън пределите на София-град, отсъствие на еутимия към момента на контакта, хоспитализация. Всички лица, потърсени по телефона, независимо от годността и съгласието си за участие, бяха разпитани и за жив първостепенен родственик без психиатрична диагноза на възраст между 18 и 65 години, желаещ да вземе участие в проучването.

Групата на ПР (26 ИЛ) бе набрана от контингента от роднини от първа линия на пациенти с БАР I (независимо от афективния статус по време на съответната хоспитализация, контролен или проследяващ преглед), преминали през Втора ПК на УМБАЛНП „Свети Наум“ ЕАД-София за периода юни 2012 – юли 2015 г, както и онези от тях, дали съгласие за участие в проведен телефонен разговор (виж по-горе). В по-голямата си част тази група не е съставена от родственици на същите пациенти, взели участие в проучването. Причините за това са: отсъствие на жив родственик от първа степен (местожителство извън пределите на град София; липса на живи роднини); несъответствие на наличните първостепенни родственици с критериите за включване на това проучване; отказ за участие, респ. отсъствие на подписано ИС.

За съставяне на групата на ЗК (24 ИЛ) бяха рекрутирани лица от персонала на УМБАЛНП „Свети Наум“ ЕАД-София, както и от близки лица и родственици на пациентите без кръвна връзка с тях (брачни партньори, придружители).

Бяха положени усилия участниците в различните групи да бъдат напаснати помежду си по основните си демографски показатели – възраст, пол и образователен ценз.

3.2. Процедури по провеждане на проучването

Цялостното изследване на участниците в проучването бе с продължителност между 120 мин и 150 мин с кратка почивка (до 15 мин) между диагностичната и оценъчната компонента и се провеждаше в интервала между 09:00 и 12:00 ч. Времето на изследване на пациентите бе съобразено така, че да не са приемали медикаменти през предходните 12 часа. При всеки участник всички диагностични и когнитивно-оценъчни процедури по проучването се провеждаха в идентична последователност.

Изследването започваше с кратки разяснения относно целите и процедурите по проучването, придружени от предоставяне на формуляр за информирано съгласие (ИС), съдържащ подробна информация за всички процедури, както и за правата и задълженията на участниците и поверителността на получените данни. След запознаване с формуляра бе отговаряно подробно и изчерпателно на всички евентуално възникнали допълнителни въпроси до тяхното изясняване. Всички ИЛ бяха включвани в проучването единствено след поставяне на личен подпис върху предоставената форма за ИС. След приключването на тази процедура всяка среща продължаваше с провеждане на полуструктурирано клинично интервю, ръководено от специално изготвена за целите на проучването клинична карта, асистираща в изясняването на основни демографски, развитийни и свързани с болестта характеристики. След уточняването им се извършваше оценка на актуалното афективно състояние (депресивни – HAM-D-21 и манийни – YMRS, симптоми), както и с оценка на нивото на функциониране (GAF). За валидиране на отсъствието на налични (за групите на ПР и ЗК) и придружаващи (за групите на М/СЕ и Е) психиатрични диагнози бе използвано структурираното интервю M.I.N.I. 6.0.0. във формално верифициран български превод. На базата на данните, набрани при описаните процедури, клиничното впечатление на интервюиращия и внимателния преглед на наличната медицинска документация бяха формирани диагнозите (за биполярните групи) или верифицирано отсъствието на такива (за групите без психични разстройства). Диагностичния статус на участващите лица и разпределянето им в групите бяха винаги потвърждаван и от психиатър с дългогодишен клиничен опит. След кратка почивка (при желание на ИЛ) изследването продължаваше с инструментите за оценяване на когнитивните функции, прилагани винаги в следната последователност: Заучаване на 10 думи по Лурия, Тест за зрително проследяване – части А и В (TMT-A/B), Тест за възпроизвеждане на поредица от цифри в обратен ред (DB), Тест за фонетична вербална плавност, Тест за оценка на вниманието на Bourdon, Тест за заместване на цифри със символи (DSST). Редът на приложение на инструментите за когнитивна оценка бе съобразен с предполагаемите невропсихологични домени, които изследват, така че тестове, натоварващи определена функция да не следват непосредствено един след друг. С изпълнението на DSST участието на съответното ИЛ приключваше.

Дизайнът на проучването, формата за информирано съгласие и използваните диагностични и оценъчни инструменти бяха предварително одобрени от независимата Комисия по етика към УМБАЛНП „Св. Наум“ ЕАД-София, а всички процедури се

провеждаха в съответствие с изискванията на Декларацията от Хелзинки и правилата за добра клинична практика.

4. Инструментариум

4.1. Инструменти за набиране на демографски и клинични данни, диагностични инструменти

4.1.1. Клинична карта (Приложение 1)

Клиничната карта представляваше специално изработен за целите на това проучване полуструктуриран въпросник, набиращ информация, свързана с основни демографски, развитийни и клинични показатели. След уточняване на възрастта, пола, образованието, професионалния и семеен статус на ИЛ се преминаваше към въпроси, отнасящи се до фамилната му обремененост с БАР, както и редица соматични (ендокринни заболявания, тиреоидна дисфункция, диабет, затлъстяване, сърдечно-съдови заболявания, карцином) и неврологични заболявания във фамилията. Извличаше се информация и за придружаващи соматични, неврологични и известни психични заболявания на участника (хипо-/хипертиреоидизъм, диабет, затлъстяване, болест на Wolfram, мигрена, сърдечно-съдови заболявания, колагенози, язва; панически пристъпи/разстройство, обсесивно-компулсивно разстройство, генерализирано тревожно разстройство, дислексия, дискалкулия, хиперкинетично разстройство с дефицит на вниманието в зряла възраст), снемаше се анамнеза на консумацията на ПАВ. Картата включваше и въпроси относно бременността и раждането на ИЛ, ранното му развитие (прохождане, проговаряне, контрол върху тазови резервоари), детско и пубертетно развитие и адаптация. Частта, съсредоточена върху уточняване на хода на болестта, се фокусираше върху данните за възраст при първия епизод на заболяването, неговия полюс и острота на изява, обща давност на болестта, брой на депресивните и манийните/смесените епизоди (вкл. такива с психотични симптоми, изчислявани самостоятелно), сезонност, алтерниране, брой и характеристики на ремисиите, продължителност на актуалната ремисия (за участниците в група Е), лекарствена анамнеза. Специално внимание бе отделено за уточняване наличието на пожизнени суицидни опити, техния брой и начин на извършване. Беше изследвана инвалидизацията, причинена от болестта.

Провеждането на интервюто отнема приблизително 20-40 минути.

4.1.2. Скала на Hamilton за оценка на депресия (HAM-D-21) (Приложение 2)

Скалата на Hamilton е един от най-често използваните инструменти за оценка на тежестта на депресивната симптоматика. Съществуват голям брой разновидности на скалата, различаващи се по броя на оценяваните домени. Съдържащите се в нея твърдения, уточняват особеностите на функциониране в различни психични сфери (настроение, ниво на енергия и активност, психична и соматична тревожност, мисловно съдържание, витални показатели, ниво на разбиране и др.), въз основа на които се изчислява и общия резултат от изследването [99]. Наличието и степента на изразеност на отклонението за всеки от изследваните симптомни домени се оценява при осем от твърденията по скала от нула до четири (0 = симптомът липсва, 1 = симптомът е леко изразен, 2 = симптомът е умерено изразен, 3 = симптомът е изразен тежко и 4 = симптомът е изразен много тежко), а при девет от тях – по скала от 0 до 2 (0 = симптомът липсва, 1 = симптомът е леко изразен, 2 = симптомът сигурно е наличен). Обща оценка от 0 до 7 обозначава липсата на депресивен епизод, резултат от 8 до 16 маркира лек депресивен епизод, резултат от 17 до 23 точки означава умерено тежък депресивен епизод, а резултат ≥24 точки съответства на тежък депресивен епизод [255]. С други думи, обща оценка по HAM-D-21 ≤ 7 точки е клиничен индикатор за ремисия [81]. Кронбах-алфа коефициентът за скалата е средно 0,79 [136].

Изследването отнема около 20 минути.

4.1.3. Скала на Young за оценка на мания (YMRS) (Приложение 3)

Скалата на Young изследва 11 области, оценката на които се базира на обективната лекарска преценка по време на интервюто и субективната преценка на пациента за състоянието му. При 7 от оценяваните области (повишено настроение, увеличена двигателна активност/енергия, сексуална ангажираност, сън, разстройства на речта/ мисленето, външен вид и критичност) се изисква поставяне на оценка от 0 до 4, а при останалите четири (раздразнителност, реч (бързина и количество), мисловно съдържание, агресивно поведение) е възможна оценка от 0 до 8 [253]. Скалата е кратка,

лесна за изпълнение, широко използвана и отнема приблизително 15-20 минути. YMRS не оценява депресивни симптоми, поради което трябва да бъде използвана паралено със скала за оценка на депресия при пациенти със съпътстващи депресивни симптоми или при пациенти със смесен епизод. Приема се, че резултат ≤ 12 обозначава ремисия.

4.1.4. Скала за цялостна оценка на функционирането (Global Assessment of Functioning; GAF) (Приложение 4)

Оценяването на цялостното психологично функциониране по скала от 0 до 100 е операционализирано за първи път от Luborsky в скалата му Здраве-Болест (Health-Sickness Rating Scale; HSRS) [137]. Нейната редактирана версия – Скала за Цялостна Оценка (Global Assessment Scale; GAS) [74] е прекият предшественик на Скала за Цялостна Оценка на Функционирането (GAF), включена за първи път в Диагностичния и статистически наръчник на Американската психиатрична асоциация, 3-то ревизирано издание (DSM-III-R), като част от многоосевата система на оценка на психичното състояние (ос V) [17]. Оттогава скалата неизменно присъства в справочника и в актуалната му версия, използвана в настоящото проучване DSM-IV-TR [18].

Скалата за цялостна оценка на функционирането е въведена като метод за генерична, диагностично-неспецифична преценка на тежестта на психичните разстройства в универсални измерения чрез една мерна система и е широко използвана както за клинични, така и за изследователски цели [9]. Тя може да бъде особено полезна при проследяването на промяната в общата функционална годност при отделните пациенти.

Резултатите по скалата се интерпретират по отношение на психлогическото, социално и професионално функциониране без да отчитат ограничения, свързани с телесни или средови неблагополучия. GAF оценява функционирането в диапазон от 1 до 100. Този интервал от стойности е разделен на десет 10-точкови секции, съответстващи на различни, градирани степени на тежест на психична болест, като секция 1-10 съответства на възможно най-тежката степен на нарушение, а секция 91-100 – на възможно най-пълноценно функциониране. Всяка секция съдържа два компонента – тежест на симптомите и функциониране. Оценката на ИЛ попада в дадена секция, ако тежестта на наршението в поне един от двата компонента съответства като стойност на границите на тази област. В случаи на несъответствие

между подходящите стойности на двата компонента, крайната оценка следва да отразява по-тежко засегнатия от тях. След като бъде определена 10-точковата област, най-точно описваща функционирането на ИЛ, оценката може да се прецизира до междинен код (напр. 42 точки, 76 точки и т.н.) в случай, че изследователят смята това за подходящо [18].

GAF не е лишена от недостатъци – забелязани са проблеми с нейната надеждност [204] и валидност [104, 166]. Същевременно известни нейни предимства обосновават широката ѝ употреба [8], в т.ч. при изследване на когниция при БАР (виж напр. [140, 146] и това способства за подобряване на сравняемостта на резултатите.

4.1.5. Международно мини-невропсихиатрично интервю (Mini International Neuropsychiatric Interview; M.I.N.I. 6.0.0.)

M.I.N.I. е кратко структрирано диагностично интервю, разработено за диагностициране на разстройствата по DSM-IV и МКБ-10. Прилагането му отнема около 25 минути. Подходящо е както за клинични, така и за изследователски проучвания. Валидирано е спрямо Структурираното клинично интервю за DSM (SCID), Съставното международно диагностично интервю за МКБ-10 (CIDI) и професионалното мнение на експертен панел [200]. Обхваща клиничната диагностика~~та~~ на голям депресивен епизод, дистимия, суицидно поведение, (хипо)маниен епизод, паническо разстройство, агорафобия, социална фобия, обсесивно-компулсивно разстройство, генерализирано тревожно разстройство, посттравматично стресово разстройство, психотични разстройства, разстройства на храненето, злоупотреба с вещества и антисоциално личностово разстройство.

4.2. Инструменти за когнитивна оценка

Когнитивните функции на всички участници в настоящото проучване бяха оценени с батерия, съставена от субтестове и съкратени версии на широко използвани невропсихологични методики. Невропсихологичният набор включваше тестове за изследване на скоростта на обработка на информацията и зрително-моторната скорост, различни етапи на процеса на запаметяване (фиксация, ретенция, репродукция), някои аспекти на вниманието (селективност, превключваемост, устойчивост) и екзекутивните

функции (работна памет, инхибиторни процеси, вербална плавност). Наборът изследвани функции, съотв., невропсихологични инструменти за оценката им бе информиран от изобилната литература по темата за когниция при БАР. Сред най-често проучваните домени и широко използвани инструменти бяха подбрани онези, демонстриращи най-висока степен на отклонение при пациенти с БАР спрямо здрави индивиди от популацията [29, 184, 230]. При избора бе съобразено времето, необходимо за изпълнението им (тъй като за изследване на комплекс от функции е необходим комплект от тестове, недопустимо е използването на твърде дълга и изтощителна батерия, която би довела до влошаване на изпълнението от определен момент нататък поради умора а не поради реално увредена функция), както и лекотата на приложение и възможността за повторно изследване. Не на последно място под внимание бе взета и достъпността на методиките и материалите. Така се получи батерия от седем теста, предвидени да изследват споменатите функции. Два от тях (SCWT, TMT-A/B) са идентични с предложените за включване в разработваната специално за целите на изследване на когниция при БАР батерия, други два – много сходни по психометричните си характеристики и приложение на два теста от същата батерия (DSST срещу Symbol Coding и Заучаване на 10 думи по Лурия срещу CVLT) [252]. С оглед максимално възможното скъсяване на времето за изследване за оценка на преморбидното ниво на интелигентност решихме да използваме достигнатото ниво на образование (вместо изследването на IQ с психометричен тест), предвид доказаната висока корелация между тези два показателя [62] и предиктивната стойност на интелигентността за образователните постижения [123].

4.2.1. Заучаване на 10 думи по Лурия (Приложение 5)

Тестът „Заучаване на 10 думи по Лурия“ е широко използван от българските психиатри. Използва се както за регистрация на годността на паметта у здрави хора, така и като съществен компонент на батерии за установяване на когнитивен дефицит в клиничната практика. Играе важна роля за установяване на паметови нарушения при неврологични заболявания, спомага за извличане на достоверна информация за когнитивен дефицит и при афективни и психотични разстройства. Тестът предоставя възможност за оценка на степента на нарушенията във вербалната (слухова, словесна, словесно-механична) памет, както и на паметовите процеси (посредством построяването на „крива на запаметяване“) [2].

За провеждането на теста се използват предварително подготвени бланки, съдържащи два набора от по 10 еднозрични и двузрични съществителни без логическа връзка между тях. Изследваното лице се инструктира да запомни и повтори независимо от последователността списъка от думи, които му се прочитат на глас от експериментатора. Предупреждава се за ниската вероятност всички думи да бъдат запомнени от първия прочит, но не и за това колко прочита предстоят. Думите се подават последователно с еднаква скорост и интонация. Отбелязват се всички правилно възпроизведени от ИЛ думи в последователността на съобщаването им, както и несъществуващите в зададения стимулен материал, ако има такива. Тази процедура се повтаря 5 пъти, след което в продължение на 1 час на вниманието на ИЛ се предлагат други задачи. След изтичане на времето от него се изисква да повтори онези от десетте думи, които си спомня без да му се прочитат. Отново се регистрира броят на запомнените думи и редът, в който се възпроизвеждат. Следва последен шести прочит и възпроизвеждане на думите, с което изпълнението на теста приключва. Броят на възпроизведените думи при петте последователни повторения отчита процеса на обучение/заучаване или фиксацията, докато броят на възпроизведените след едночасово разсейване думи свидетелства за репродукцията [6]. За ретенцията се съди по броя на възпроизведените думи след последното им шесто подаване (респ. 7-мо възпроизвеждане) [5]. Данните, получени при изпълнението на теста, дават възможност за изчисляване на някои показатели:

- успеваемост на фиксацията – бива средна ($У_{ф.ср}$ – средната аритметична от първите 5 повторения, умножена по 10%) и максимална ($У_{ф.макс}$ – най-големият брой думи, запомнен при първите 5 повторения, умножен по 10%):

$$\mathbf{У_{ф.ср} = (N_1+N_2+N_3+N_4+N_5)/5\ X\ 10\%,}$$

където N_i е броят възпроизведени думи при съответното повторение;

$$\mathbf{У_{ф.макс} = N_{(1\text{-}5)макс}\ X\ 10\%,}$$

където $N_{(1\text{-}5)макс}$ е максималният брой думи, възпроизведени при кое да е от петте повторения;

- успеваемост на репродукцията ($У_{реп}$):

$$\mathbf{У_{реп} = N_6 / N_{(1\text{-}5)макс} X\ 100\%},$$

където N_6 е броят думи, възпроизведени след 1 час ($6^{-то}$ поредно възпроизвеждане);

- успеваемост на ретенцията ($У_{рет}$):

$$У_{рет} = N_7/N_6\ X\ 100\%,$$

където N_7 е броят възпроизведени думи при шестия им прочит (респ. $7^{-мо}$ възпроизвеждане);

- средна успеваемост на възпроизвеждане ($У_{в.ср}$);

$$У_{в.ср} = N_6/У_{ф.ср}\ X\ 100\%$$

Данните от първите 5 повторения могат да бъдат изобразени графично, при което образуват т.нар. „крива на запаметяване“. Формата на кривата дава възможност за извличане на изводи относно паметовите процеси на ИЛ [2, 5].

Провеждането на теста – прочитането и повторенията на думите – отнема 15-20 минути, но в неговата цялост изпълнението му изисква още един час заради условието за отложено припомняне. По тази причина тестът винаги беше прилаган в началото на комплекса когнитивни инструменти.

Отчетени и сравнени бяха следните показатели: брой възпроизведени думи при всяко от 7-те възпроизвеждания на думите и описаните по-горе производни показатели: Уф.ср, Уф.макс, Уреп, Урет, Ув.ср. За всеки от тях по-висока стойност съответства на по-добро изпълнение.

4.2.2. Тест на Stroop (Stroop Colour and Word Test; SCWT) (Приложение 6)

Тестът на Stroop служи за изследване на селективното внимание и инхибиторния контрол като част от екзекутивните функции [212]. Във версията на Golden (1976), използвана в настоящата разработка [7, 89], стимулите са разпределени в три групи от по 100 – 1) контролна група – думи, означавщи цветове (червено, синьо и зелено), напечатани с черно мастило; 2) първа експериментална група – редици от по пет на брой „X“ (XXXXX), напечатани в цветно мастило (цветовете са същите като значенията на думите в горното условие); 3) втора експериментална група – думи, напечатани с цвят, различен от семантичния (напр. думата „червевно“ е напечатана в син цвят). Групите стимули се представят на ИЛ в посочения ред, като изискването към него е да прочете на глас с възможно най-висока скорост 1) думите; 2) цветовете, в които са оцветени поредиците от Х-ове; 3) цвета на мастилото, с който са напечатани думите. Отбелязва се времето за изпълнение на всяко от трите условия. Времето за прочитане на думите, написани с черен цвят, се приема за контролно – четенето, като автоматичен процес не изисква почти никакъв психичен контрол. Това означава, че първичната реакция на човек, когато види написана дума, е да я прочете. Именно поради това е трудно процесът на прочитане да бъде възпрян, дори при възникване на необходимост от това. Ето защо когато е налице противоречие между семантичното значение на думата (автоматичен процес) и цвета й (необходимост от съзнателно потискане), както е в третата част на теста, времето необходимо за прочит се удължава. Тази именно интерференция се означава като ефект на Stroop. Производният показател, който носи информация за състоянието на инхибиторните процеси/селективното внимание е разликата между времето за изпълнение на третата и втората част на теста [213]. Тестът е с доказана валидност и много добра надеждност [89]. Времето, необходимо за изпълнението му е приблизително 5 минути.

Показателите, които бяха отчетени и сравнени впоследствие са: времето (в секунди), необходимо за изпълнението на всяко от трите условия, както и разликата във времената за изпълнение на условия три и две. И за четирите показателя по-висока стойност отразява по-слабо представяне.

4.2.3. Тест за зрително проследяване, части А и В (Trail Making Test, Part A/B; TMT-A/B) (Приложение 7)

Тестът е създаден през 1938 г с началното име „Пътеките на Parington (Parington's Pathways) [Parington JE, Leiter RG, 1949 цитат по 212], а включен в Halstead Reitan Battery с актуалното си название [182]. В настоящото проучване е използвана именно версията (както и оценяващата система) на Reitan.

Тестът се състои от две части – А и В, които се предоставят на вниманието на ИЛ в тази последователност. Всяка от тях се предшества от примерен вариант, върху който да се упражни разбирането на задачата. И двете части на теста по същество се състоят в скоростно свързване на поредици от числа или числа и букви. Част А на теста се състои от 25 кръга (8 в примерната задача), разпределени на хартиен лист, в които са вписани числата от 1 до 25 (респ. от 1 до 8). Целта на участника е да свърже с линия кръговете, редувайки във възходящ ред числата (1-2-3-…-23-24-25). В част В кръговете са 24 и са запълнени с числата и буквите от 1 до 12 и от А до Л, съотв. (от 1 до 4 и от А до Г на примерния вариант). Тук задачата на ИЛ е всяко число да бъде свързано с буква, която от своя страна да бъде свързана с число и т.н., като отново се следва възходящата подредба (1-А-2-Б-…-11-К-12-Л). Тестът трябва да бъде изпълнен максимално бързо, като по време на работата не е позволено участникът да вдига химикалката си от листа. Ако бъде допусната грешка, изследващият трябва веднага да коригира изпълнението на ИЛ, като му я посочи и разясни. Влиянието на грешките върху резултата се изразява единствено в удължаване на времето за изпълнение. Резултатът се определя от времето, необходимо за изълнение на теста в секунди [182]. Приложението на теста отнема между 5 и 10 минути. Изпълнението зависи от възрастта и нивото на образование, но не и от пола [182, 227]. По-голяма възраст и по-ниско ниво на образование влошават изпълнението [227] в сравнително сходна за двете му части степен (възраст) [21] и в малко по-изразена степен за част В (образование) [205].

Част А оценява способността за зрително-моторно проследяване и бързина на обработка на информацията, а част В изследва превключването на вниманието и превключваемостта между различни мисловни схеми и изпълнението й е свързано с по-голямо екзекутивно натоварване, поради което се причислява към инструментите, тестващи екзекутивните функции [132, 192].

Отчетените и сравнявани показатели за целите на това проучване бяха времената за изпълнение на двете части на теста. И за двете части на теста на по-високи стойности отговаря по-слабо представяне.

4.2.4. Тест за възпроизвеждане на поредица от цифри в обратен ред (Digit Backwards; DB) (Приложение 8)

Един от най-простите тестове, изпитващи работната памет е теста за числов обхват в обратен ред или Digit Backwards (DB), който на практика проверява колко единици информация могат да бъдат възприети в еднократен акт и възпроизведени в обратна последователност. Тестът е част от батерията на Wechsler за изследване на интелигентност още от самото й създаване през 1939 г – Wechsler-Bellevie Intelligence Scale [241], но е в употреба още преди това като част от батериите Army Alpha и Army Beta (виж напр. [28]). Преживява всичките й преиздавания и ревизии и присъства и в актуалното четвърто издание – Wechsler Adult Intelligence Scale–IV [176]. Тестът изисква от ИЛ да възпроизвежда отзад-напред последователно подаваните от експериментатора поредици от числа с нарастващ брой (първата поредица съдържа 2 числа, а всяка втора поредица – с по едно число повече до максимум от 8 числа: 2 поредици от по 2 числа, 2 поредици от по 3 числа, …, 2 поредици от по 8 числа). Всеки правилен отговор дава 1 точка, докато всеки грешен получава 0. Тестът се прекъсва преди подаване на последната редица стимули в случай, че ИЛ даде два последователни грешни отговора. Резултатът се получава при сумиране на получените точки на всяка втора прочетена поредица. Това е и отчитаният и сравняван в това изследване показател. Колкото по-висока е стойността му, толкова по-добро е изпълнението. Приложението на теста отнема около 5 минути. Коректното изпълнение изисква паралелно проследяване, тъй като както запаметяването, така и обръщането на последователността на цифрите трябва да прогресират едновременно. Изпълнението леко се влошава с напредване на възрастта (едва в $7^{-мо}$ десетилетие) [132].

4.2.5. Тест за фонетична (буквена) вербална плавност

Тестът оценява спонтанната продукция на думи в условията на наложени ограничения на търсене (вербална асоциативна плавност) [212]. Макар да наблюдава

вербалното поведение, смята се, че за изпълнението си разчита на гъвкавост на мисленето, превключване на мисловните схеми, саморегулация и самонаблюдение [132]. Ето защо обичайно се причислява към „екзекутивните“ тестове. Изпълнението на задчата се състои в изброяване на максимален брой думи, започващи със зададена от изследващия буква за предетерминирано време от 1 минута. На ИЛ се представят последователно три букви от българската азбука (М, К, С в тази последователност). Генерираните думи не бива да включват собствени имена, производни на съобщена вече дума (напр. младост и младеж), несъществуващи думи, повторения на съобщени вече такива. Оценката на изпълнението се съставя, като се сумира броя на всички допустими думи, започващи с всяка от зададените начални букви, продуцирани в рамките на предпоставения срок. Справянето със задачата е толкова по-добро, колкото по-висока е стойността на показателя. Прилагането на теста отнема около 5 минути [212]. В намаляваща степен влияние върху изпълнението оказват образование, възраст, пол (данните са противоречиви и варират от липса на разлика до лек превес по посока на по-добро изпълнение при жените)[21, 134].

Показателите, които отчетохме и сравнихме бяха броят думи, генерирани с всяка от началните букви, както и тяхната сума.

4.2.6. Bourdon Cancellation Task (BCT) (Приложение 9)

Тестът за оценка на вниманието на Bourdon е по своята същност буквена коректурна проба [3]. Този тип задачи служат на двояка цел – в засисимост от условията на приложение могат да се използват за оценка на различни функции. Ако тестът се проведе без времево ограничение, то по получените данни може да се съди за свойствата на зрителното внимание и по-специално – за пренебрегването на част от зрителното поле (unilateral neglect или унилатерално игнориране). В случай, че приложението на теста се ограничи в конкретна времева рамка, то тогава изпълнението му дава възможност за извличане на заключения относно устойчивостта на вниманието и инхибиторните процеси (сред други). Тестът съществува в множество варианти, разработени за участници с различни особености (напр. деца, неграмотни), в които стимулният материал е под формата на букви, цифри, картинки, знаци, линии, подредени в редове или разпределени безразборно върху бял лист. Сред стимулите има малък (спрямо общия брой стимули) брой целви стимули, които ИЛ трябва да открие и

отбележи по зададен от екзаминатора начин. Когато се прилага за изследване на устойчивостта на вниманието, обикновено се отчитат скоростта и темпото на изпълнение, броя на допуснатите грешки и пропуските [132].

В актуалното проучване на вниманието на участниците бе предложен времево лимитиран вариант за изпълнение на теста, съдържащ буквени стимули. Буквите А, В, Е, И, К, С, Х са разпределени на бял лист в 37 реда по 40 на ред. Общият брой стимули възлиза на 1480, като от тях 180 са целеви, а всички останали – разсейващи. Целевите стимули са разпределени неравномерно по редовете, като броят им варира между 0 и 10 на ред. Целевият стимул – буквата „К“ следва да се зачертне с вертикална черта, като при това е необходимо да се съблюдава да не се пропускат целеви, както и да не се зачертват разсейващи стимули. ИЛ се инструктира да работи възможно най-бързо и точно, като на всеки 60 секунди по сигнал на екзаминатора отбелязва с вертикална черта точната позиция по редовете, до която е достигнал [3]. След изтичането на 300 секунди тестът се прекратява. Отчита се общият брой прегледани от участника символи, броят прегледани символи за всяка минута от изпълнението, общия брой правилно, грешно зачертнати и пропуснати символи, както и броят им по минути. Броят прегледани букви за 300 секунди се означава като продуктивност на вниманието. Някои от получените данни участват в изчисляването на производни променливи:

- точност на изпълнението – К:

$$K = m/n \times 100\%,$$

където m – брой правилно зачертнати букви, n – брой букви, които е било необходимо да бъдат зачертнати.

Всеки от показателите – точност и продуктивност – се съпоставя с таблица от стойности, която приравнява числовия израз на съответния показател в балови единици. Оценката за устойчивостта на вниманието се формира при сумирането на получените балови оценки:

$$A = B + C,$$

където A – устойчивост на вниманието, B – продуктивност на вниманието в балове, C – точност на изпълнението в балове.

Приложението на теста отнема около 5-10 минути.

В настоящото проучване бяха отчетени и сравнени следните показатели: брой прегледани символи през всяка от 5-те минути, както и сумарен брой прегледани символи; брой правилно зачертнати символи; брой грешки от всеки тип поотделно – пропуски и излишни, както и брой грешки от двата типа съвместно за всяка минута на изпълнението; производните показатели точност и бал. На показателите за продуктивност, точност и бал по-добро изпълнение се асоциира с по-висок резултат, докато високи стойности на показателите за грешки насочват към влошено представяне.

4.2.7. Тест за заместване на цифри със символи (Digit Symbol Substitution Test; DSST) (Приложение 10)

В оригиналния си вариант тестът е създаден от Aaron Smith през 1915 г. като Symbol Digit Modalities Test (SDMT) или тест за заместване на сивмол с цифра. По-късно бива включен в батерията Army beta test, а едва след като Wechsler преобръща изискванията на задачата (участникът трябва да попълва липсващите символи, а не цифри) бива включен и в неговата батерия за оценка на интелект [212, 237] и присъства във всичките й версии и ревизии под названията Digit Symbol, Digit Symbol-Coding или Coding (в различните преработки на батерията се променят в известна степен условията за изпълнение на задачата, оценката на изпълнението и имената й) [132]. В настоящата разработка е използвана версията на теста, налична (със съответните указания) в последното четвърто издание на батерията на Wechsler – WAIS-IV – Coding [176], която в името на по-лесното й отдиференциране от сходни задачи и избягване на объркване ще бъде назовавана Digit Symbol Substitution Test (DSST) или Тест за заместване на цифри със символи.

За изпълнението на задачата на ИЛ се предоставя шаблон, съдържащ ключ, примерна и експериментална част. Ключът, разположен най-отгоре, включва два реда от по девет квадратчета. В горната редица са написани последователно числата от 1 до 9, а в долната под всяко от числата – съответстващи им безсмислени символи. Експерименталната част под ключа се състои от осем подобни двойки редове от по 18 двойки квадратчета с единствената разлика, че долните редици квадратчета са непопълнени. От ИЛ се изисква да запълни възможно най-бързо, безпогрешно и последователно (без да прескача, пропуска, променя зададения ред) квадратечетата в долните редици с липсващите елементи, като под всяка цифра нарисува съответстващия й символ, така както е показан в поредицата демонстрационни елементи (ключа). Задачата се обяснява на изследваното лице посредством демонстрационните елементи, след което му се дава възможност да се упражни, като попълни първите девет квадратчета от първата двойка редове на експерименталната част (примерната част). Така за ИЛ остават 135 двойки квадратчета, които да попълни със символи в условията на отчитане на време. За изпълнението на задачата участникът разполага със 120 секунди, след изтичането на които тестът се прекъсва. Всеки отговор се оценява като верен, ако е правилно нарисуван или ако е нарисуван несъвършено, но ясно се разпознава като ключовия символ и се различава от останалите символи. За всеки правилно нарисуван символ, завършен в рамките на времевия срок се дава оценка от 1 точка, а за всеки неправилен, прескочен или завършен извън предоставеното време – 0. За оценяване в настоящото проучване е използван общият необработен резултат, изразяващ се в броят правилно нарисувани символи, завършени за 120 секунди. Максималният общ необработен резултат от кодиране е 135 точки (колкото по-висок е той, толкова по-добро е изпълнението на теста). Приложението на теста отнема около 5 минути [212].

В изпълнението на теста участват зрително сканиране, двигателно постоянство, устойчивост на вниманието, скорост на реакция, зрително-моторна координация [196], но той се използва за оценка на психомоторните възможности [107]. Показва добра надеждност (0,83-0,86) [176], относително независим е от образование и заучаване [107], но ефектът на възрастта е изразен [246].

5. Методи за статистическа обработка на получените данни

Съобразно дефинираните в актуалното проучване цел и задачи и обема и вида на набраните в същата връзка данни бяха използвани следните статистически методи за тяхната обработка, анализ и оценка:

5.1. Дескриптивна статистика

6.1.1 средна аритметична и медиана, като мерки за оценка на централната тенденция;

6.1.2 стандартно отклонение (СО), като мярка за оценка на разсейването;

6.1.3 стандартна грешка на средната аритметична;

6.1.4 честотни таблици в двата им подвида:

- *абсолютни честоти* – броят на единиците в отделно взета група;
- *относителни честоти* – броят на единиците в отделно взета група, отнесен към общия брой единици в съвкупността;

6.1.5. графичен анализ за нагледно представяне на резултатите:

- *стълбовидни и кръгови диаграми* – представяне на средни стойности, абсолютни и относителни честоти;
- *линейни графики* – представяне на изменението на показател в хода на повтарящо се изпълнение.

6.2. Оценка на разпределението на данните

За проверка на формата на честотното разпределение на събраните данните спрямо нормалното разпределение използвахме One-Sample Kolmogorov-Smirnov test.

6.3. Оценка на хомогенността на вариациите

За сравняване на дисперсиите на количествените променливи в отделните групи бе приложен Levene's Test for Equality of Variances.

6.4. Методи за сравняване на средни

6.4.1. Параметрични методи – за сравняване на средните на количествени променливи:

6.4.1.1. t-тест – за проверка за равенство на средните на две независими групи (Independent-Samples T-test) при нормално разпределение на изследваната променлива;

6.4.1.2. еднофакторен дисперсионен анализ (One-way Analysis of Variance – ANOVA) – за проверка за равенство на средните на повече от две групи при нормално разпределение на изследваната променлива и хомогенност на вариациите;

6.4.1.3. за реализиране на подвойковите сравнения при минимизиране на риска от грешки от първи род след ANOVA беше прилаган Tukey post hoc test за множествени сравнения;

6.4.1.4. анализ на ковариациите (Analysis of Covariance – ANCOVA) – за проверка за равенство на средните на повече от две групи при отчитане влиянието на вариацията на количествена променлива (ковариат);

6.4.1.5. за реализиране на подвойковите сравнения след ANCOVA беше прилаган post hoc теста на Sidak за множествени сравнения;

6.4.1.6. дисперсионен анализ при повторни измервания (Repeated Measures ANOVA) – за проверка за равенство на средните на повече от две групи и промяната на съответните показатели във времето.

6.4.2. Непараметричен анализ

6.4.2.1. χ^2 на Пиърсън (Chi-square test) – за изследване за наличието на зависимост между описателни данни с две или повече категории;

6.4.2.2. точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – за изследване за наличието на зависимост между описателни данни с две или повече категории, когато повече от 20% от клетките в таблицата на спрегнатост имат очаквани честоти по-малки от 5 и/или някоя клетка има очаквана честота по-малка от 1;

6.4.2.3. тест на Кръскал-Уолис (Kruskal-Wallis test) – за сравняване на повече от две независими групи при рангови данни или форма на честотното разпределение, различна от тази на нормалното и/или неизпълнена презумция за хомогенност на вариациите;

6.4.2.4. тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test)

- за сравняване на две независими групи при рангови данни или форма на честотното разпределение, различна от тази на нормалното и/или неизпълнена презумция за хомогенност на вариациите;
- като метод за post hoc анализ след Kruskal-Wallis test и последван от корекция на Bonferroni за минимизиране на грешките от първи род.

6.5. Корелации

Рангов корелационен коефициент на Спиърмън (Spearman's rho) – за търсене на асоциация между рангови данни или при форма на честотните разпределения на изследваните променливи, различна от тази на нормалното разпределение.

6.6. Анализ на размер на ефекта

Оценката на размера на ефекта при сравняване на две групи (Cohen's d) е извършена по формулата на Коен [47]:

$$d = \frac{\overline{X}_1 - \overline{X}_2}{\sqrt{(SD_1^2 + SD_2^2)/2}}$$

Всички упоменати анализи са извършени между групите ЗК, ПР, Е, М/СЕ или Е и М/СЕ.

Използваното критично ниво на значимост за всички проведени анализи е $\alpha = 0{,}05$, с единствено изключение от това правило теста на Mann-Whitney, при който корекцията за множествени сравнения наложи като критично ниво на значимост $\alpha = 0{,}008$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля при $p < \alpha$.

За статистическата обработка на данните е използван специализираният Статистически пакет за социални науки – SPSS версия 13.0.

V. РЕЗУЛТАТИ

Започнахме обработката на набраните данните с описателна статистика и изчисляване и сравняване на средните/честотни разпределения на някои основни демографски и свързани с болестта и лечението й характеристики, които биха могли да оказват влияние върху изпълнението на ИЛ на когнитивните задачи и следователно би било редно да бъдат включени в по-нататъшните анализи.

1. Основни демографски данни

Всички участници в настоящото изследване бяха бели мъже и жени от кавказки произход и с българско гражданство. Те бяха разпределени в четири групи: ЗК (N=24), ПР (N=26), Е (N=28), М/СЕ (N=30). Предвид доказаното влияние на възрастта [86] и пола [103, 133, 142, 175, 229] върху когнитивното функциониране и взаимовръзката между образование и интелект [62] бяха положени усилия участниците в групите да бъдат напасвани по тези показатели.

1.1. Възраст

Ограничително условие за участие в настоящото проучване бе възраст в диапазона 18 – 65 години. Данните, свързани със средната възраст на участниците във всяка от групите бяха обработени с ANOVA и са представени на Табл. 1.1. Както е видно, ЗК бяха на средно 37,0 години (СО 12,5), ПР – на 44,2 (СО 16,4), Е – на 43,4 (СО 11,1), а М/СЕ – на 43,2 (СО 12,2). Четирите групи не се различаваха статистически значимо по този показател [F (3;104)=1,50, p=0,220] (Табл. 1.1).

Таблица 1.1. Основни демографски показатели

непрекъснати променливи						
Показател		ЗК	ПР	Е	М/СЕ	p
възраст (години)	N	24	26	28	30	0,220
	Средна	37	44,2	43,4	43,2	
	СО	12,5	16,4	11,1	12,2	
	Медиана	35,5	48	42,5	44	
	Минимум	20	18	24	22	
	Максимум	63	65	62	65	
категорийни променливи						

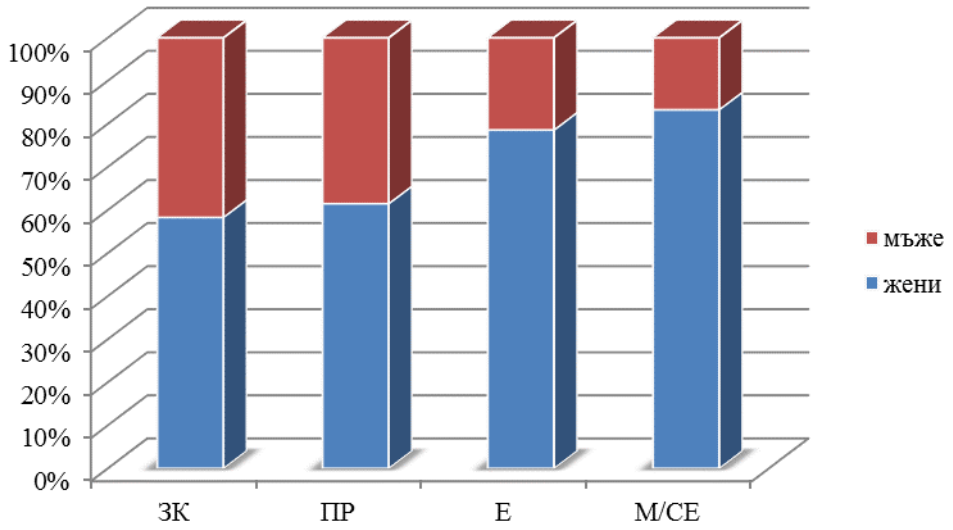
		N	%	N	%	N	%	N	%	
пол	Жени	14	58,3	16	61,5	22	78,6	25	83,3	0,110
	Мъже	10	41,7	10	38,5	6	21,4	5	16,7	
образование (години)	< 12	0	0	0	0	0	0	1	3,3	0,275
	12	4	16,7	10	38,5	7	25	11	36,7	
	> 12	20	83,3	16	61,5	21	75	18	60	
семеен статус	Семеен	10	41,7	13	50	16	57,1	14	46,7	0,806
	Несемеен	13	54,2	10	38,5	9	32,1	11	36,7	
	Развод	1	4,2	2	7,7	3	10,7	4	13,3	
	Вдовство	0	0	1	3,8	0	0	1	3,3	
професионален статус	Работещ	19	79,2	18	69,2	20	71,4	17	56,7	0,064
	Неработещ	3	12,5	1	3,8	3	10,7	1	3,3	
	ПБ	0	0	1	3,8	1	3,6	6	20	
	ПВ	1	4,2	4	15,4	2	7,1	2	6,7	
	ПБ/работещ	0	0	0	0	2	7,1	4	13,3	
	ПВ/работещ	1	4,2	2	7,7	0	0	0	0	
фамилна обремененост	Да	n/a	n/a	n/a	n/a	4	14,3	8	26,7	0,245
	Не	n/a	n/a	n/a	n/a	24	85,7	22	73,3	

ПБ – пенсионер по болест; ПВ – пенсионер по възраст

1.2. Пол

По отношение на половия състав на изследваните групи във всички тях преобладаваха жените, но без статистически значима разлика в междуполовото процентно съотношение: ЗК (N = 14, 58,3%), ПР (N = 16, 61,5%), Е (N = 22, 78,6%), М/СЕ (N = 25, 83,3%) [Chi-Square Test: χ^2 (3)=6,01, p=0,110] (Табл. 1.1; Фиг. 1.1).

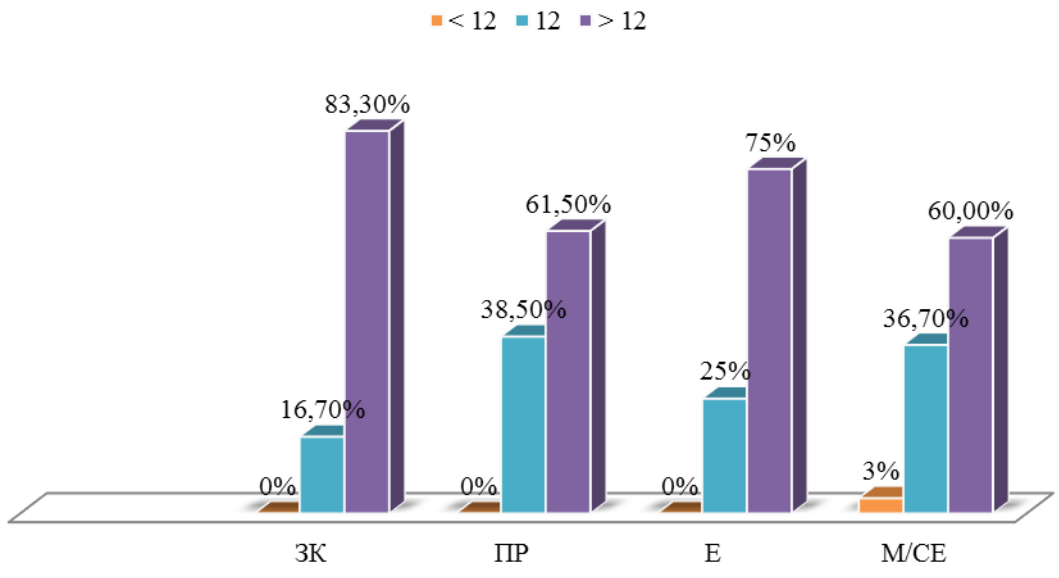
Фигура 1.1. Полово разпределение



1.3. Образование

Образователният статус на участниците в изследването бе дефиниран чрез броя години на формално обучение. ИЛ във всяка от групите (ЗК, ПР, Е, М/СЕ) бяха категоризирани в три подгрупи: <12 години, 12 години и >12 години формално обучение, съответстващи приблизително на по-ниско от средно (основно, незавършено гимназиално образование), средно (гимназия, техникум) и по-високо от средно образование (полувисше, висше, магистратура, повече от едно висше, повече от една магистратура). Максимална достигната степен на образование под 4-ти клас беше сред изключващите критерии за участие. Едно-единствено ИЛ в проучването (група М/СЕ) беше завършило само основно образование. Една трета от ИЛ в същата група бяха със средно образование, а останалите – с образование над средното. В групата Е съотношението беше различно, като на участниците с гимназиално образование се падаше ¼ от общия дял, а остатъкът от тях – 75% - бяха продължили обучението си до университетско ниво. Най-висок относителен дял на участници с над-гимназиално образование се падаше на ЗК (над 83%), докато представителите на ПР в този раздел възлизаха на повече от 60%. Останалите – съотв. около 16% и 40% - бяха със завършено средно образование. Въпреки забележимата процентна разлика, Fisher's exact test отхвърли наличие на значима статистическа разлика в достигнатото ниво на образование между групите (p=0,275) (Табл. 1.1; Фиг. 1.2).

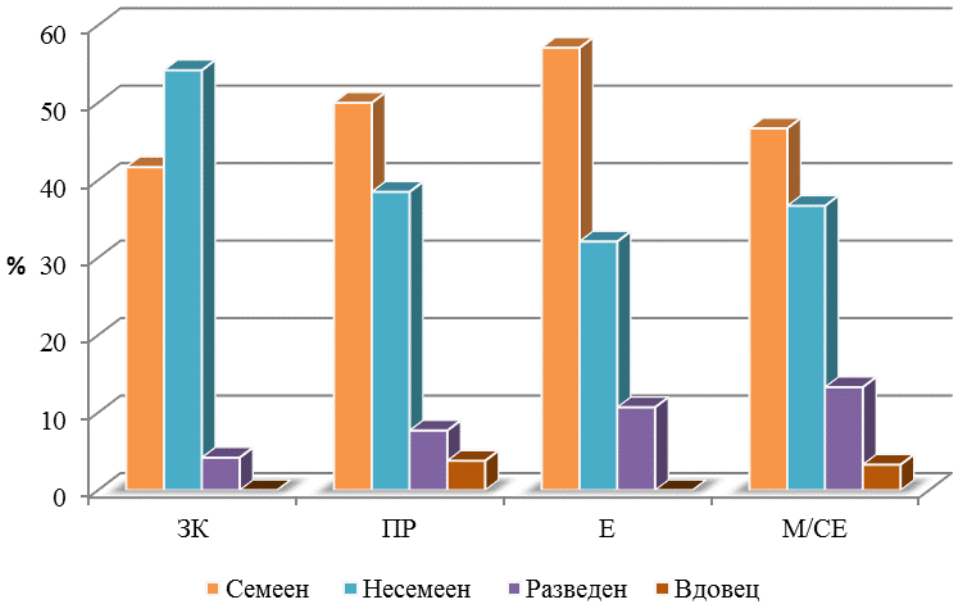
Фигура 1.2. Брой години формално образование



1.4. Семеен статус

Семейният статус на ИЛ бе обследван в следните няколко насоки – брак или съвместно съжителство, пожизнена липса на брак, развод или вдовство. Около половината от участниците във всяка от групите бе в семеен тип взаимоотношения – 10 ИЛ (41,7%) от ЗК, 13 ИЛ (50,0%) от ПР, 16 ИЛ (57,1%) от Е и 14 ИЛ (46,7%) от М/СЕ. Почти всички останали участници от групата на ЗК (13 ИЛ, 54,2%) бяха несемейни и само 1 ИЛ (4,2%) от тях беше разведено. Процентът на разведените нараства прогресивно от групата на ПР (2 ИЛ, 7,7%), през Е (3 ИЛ, 10,7%) до М/СЕ (4 ИЛ, 13,3%). Несемейните в същите групи са съответно 10 ИЛ (38,5%), 9 ИЛ (32,1%) и 11 ИЛ (36,7%). Във всяка от групите ПР и М/СЕ имаше и по един вдовец – респ., 3,8 % и 3,3%. Изчисленото с Fisher's exact test ниво на значимост – p = 0,806, отхвърли наличието на значима разлика в семейното положение на участниците (Табл. 1.1; Фиг. 1.3).

Фигура 1.3. Семеен статус

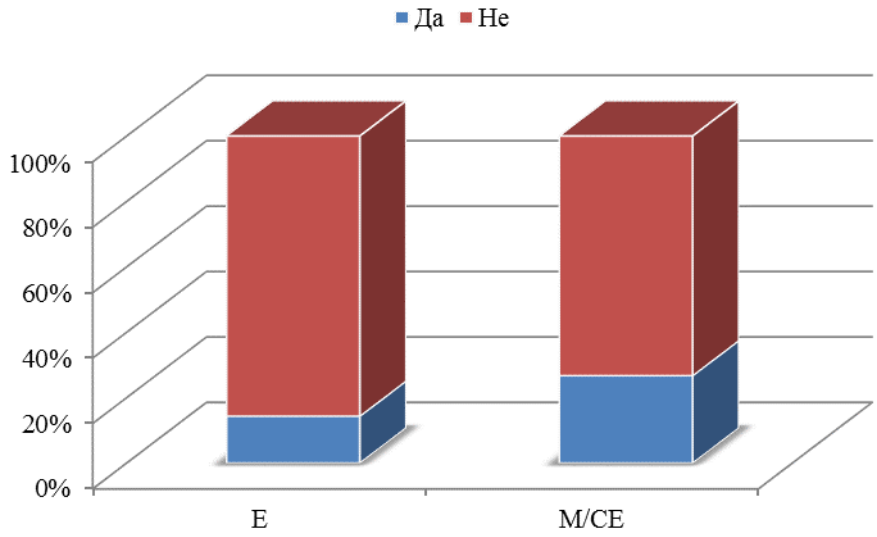


1.5. Фамилна обремененост с БАР

Един от изключващите критерии за групата на ЗК беше наличие на родственик с БАР, поради което стойностите на показателя в тази група е 0. По силата на критериите за включване в групата на ПР броят на лицата с поне един първостепенен родственик с БАР е равен на броят на членовете на групата – 26 или 100%. В останалите две групи – групите на пациентите, разпределението е както следва: Е – 4 ИЛ (14,3%) и М/СЕ – 8

ИЛ (26,7%) имат поне един родственик със същата диагноза. Двете групи не се различават помежду си в статистическо отношение [Chi-Square Test: χ^2 (1) = 1,35; p = 0,245] (Табл. 1.1; Фиг. 1.4).

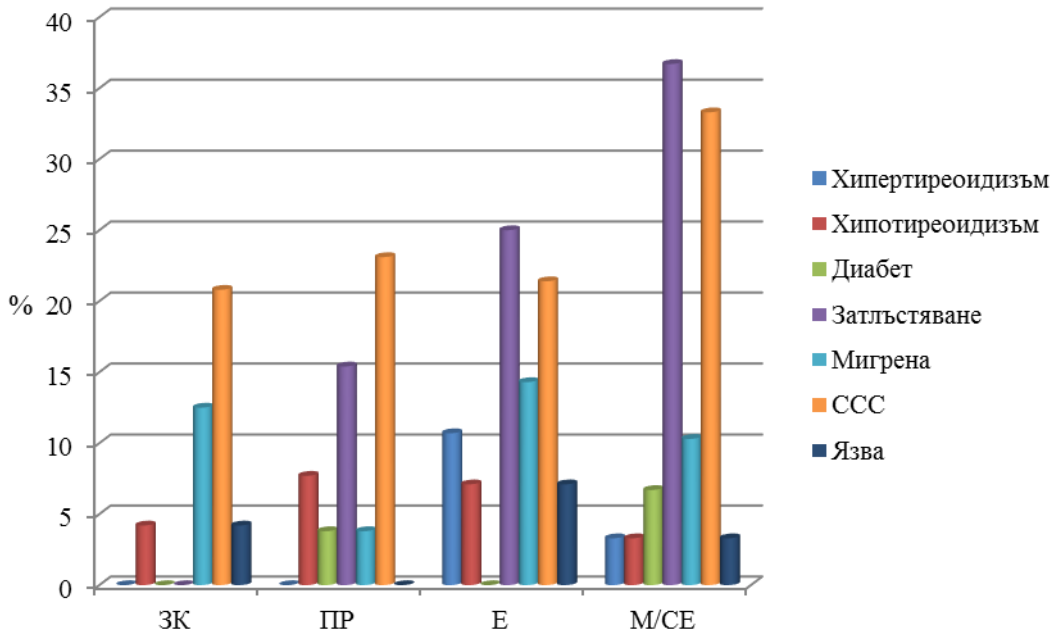
Фигура 1.4. Фамилна обремененост с БАР



1.6. Придружаващи соматични заболявания на ИЛ

Като цяло групата на ЗК се оказа най-слабо засегната от обхванатите в клиничната карта придружаващи телесни страдания. Отделни нейни членове попаднаха сред засегнатите от хипотиреоидизъм, мигрена, язва, като най-много бяха страдащите от ССБ: 5 ИЛ (20,8%). Соматичният коморбидитет не беше особно чест и в групата на ПР. И сред тях най-голям беше дялът на ССБ: 6 ИЛ (23,1%). Освен тях с по-ниска честота регистрирахме и понижена щитовидна функция, диабет, затлъстяване, мигрена. Сред групата на Е бе увеличен делът на ИЛ с мигрена и язва, но най-вече – на обезитета (1/4 от членовете на групата). Процентът на ССБ и хипотиреоидизъм остава на приблизително същото ниво, регистрирахме и случаи на хипертиреоидизъм. Коморбидните соматични заболявания достигнаха най-висока честота сред манийните пациенти. В тази група бе максималният брой пациенти, страдащи от диабет, затлъстяване (> 1/3 от групата), ССБ (1/3 от групата), но установихме и двупосочни нарушения на тиреоидната функция, мигрена, язва. Нито едно ИЛ от четирите групи не страдаше от колагеноза. Единственото коморбидно заболяване, което се оказа в състояние да разграничи групите, бе обезитетът [Chi-Square Test: χ^2 (3) = 11,82, p = 0,008] (Фиг. 1.5).

Фигура 1.5. Соматичен коморбидитет: разпределение на коморбидитета по диагнози в изследваните групи.



Горният анализ беше повторен и след обединяване на пациентските групи в една. Данните не се измениха съществено, като само нивото на значимост за придружаващо затлъстяване нарастна допълнително [Chi-Square Test: χ^2 (2) =10,60, p = 0,005].

2. Основни характеристики на хода на болестта и свързаните с нея смущения във функционирането

Изложението в този раздел засяга само групите пациенти, поради естеството на описваните променливи (свързани със статута на болен). Бяха събрани и обработени данни за възрастта на изява на разстройството; афективния полюс на дебюта му; степента на внезапност на изявата на първия епизод, както и продължителността на болестта до момента на включване в проучването. Разгледани бяха и някои основни аспекти на нарушения, изявили се като последици на болестта (Табл. 2.1; Табл. 2.2).

Средната възраст на дебют в изследваните извадки бе 31,5 г. (СО 10,5) за Е и 25,9 г. (СО 9,9) за М/СЕ, но и в двете групи имаше лица с начало на болестта в ранно юношество (на възраст ок. 14 години). Първият болестен епизод обикновено бе депресивен и се е изявил плавно, постепенно. И при двете групи заболяването би

могло да се определи като хронично с оглед дотогавашната му средна продължителност и макар сред членовете им да имаше такива с твърде кратък ход на болестта, те очевидно не преобладаваха (Табл. 2.1; Табл. 2.2). Установи се статистически значима разлика между групите във възрастта по време на изява на дебютния епизод и в продължителността на болестта. Възрастта на дебют е значимо по-ранна при Е [t (55) = 2,096, p = 0,041], а продължителността на болестта – значимо по-голяма при М/СЕ [t (55) = -2,412, p = 0,019].

Таблица 2.1. Основни характеристики на хода на болестта – възраст при изявата, продължителност на болестта (години)

	възраст на дебют								
	показател						статистика		
Група	N	средна	медиана	СО	Min	Max	t	df	p
Е	28	31,5	30	10,5	14	55	2,096	55	**0,041**
М/СЕ	30	25,9	22	9,9	14	51			
	продължителност на болестта (г)								
Е	28	11,8	12	7,3	1	30	-2,412	55	**0,019**
М/СЕ	30	17,2	20	9,6	0	36			

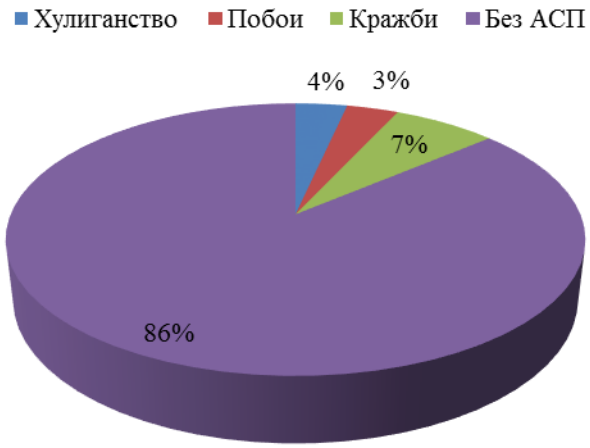
Таблица 2.2. Основни характеристики на хода на болестта – полярност и тип на дебюта.

	полярност на дебютния епизод				тип дебют			
	депресия		мания		остро		плавно	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Е	20	71,4	8	28,6	13	46,4	15	53,6
М/СЕ	20	66,7	10	33,3	13	43,3	16	53,3

По отношение на възможните, свързани с наличието на БАР функционални проблеми бе обърнато внимание на антисоциално поведение, образователни и служебни неблагополучия. За целите на описанието им двете пациентски групи бяха разгледани в съвкупност, тъй като обсъжданите характеристики се отнасят за пожизнена история след дебюта на БАР и следователно не зависят от актуалния статус (еутимия или епизод).

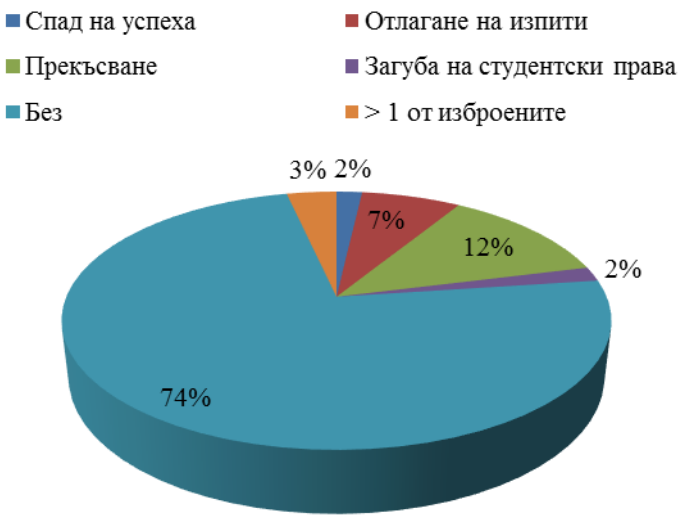
За извършени от тях противообществени прояви (хулиганство, побои, кражби) съобщиха близо 14% от пациентите (Фиг. 2.1).

Фигура 2.1. Някои затруднения във функционирането, последици от болестта – антисоциални прояви (АСП).



Много по-разпространени се оказаха затрудненията, свързани с образованието. Малко над ¼ от ИЛ се оплакаха от някакви обучителни неуспехи – най-често прекъсване на актуалното образование (Фиг. 2.2).

Фигура 2.2. Някои затруднения във функционирането като последици от болестта – образователни затруднения.



Най-проблемна за пациентите се оказа професионалната реализация. За неудачи в тази сфера съобщиха повече от половината от тях. Сред проблемните области попадаха чести отсъствия от работното място (поради затруднения, свързани с болестта), уволнения, честа смяна на месторабoтата (Фиг. 2.3).

Фигура 2.3. Някои затруднения във функционирането, последици от болестта – служебни затруднения.



3. Основни данни за клиничното състояние при изследването – оценка по HAM-D, YMRS, GAF, приемани медикаменти

3.1. Тежест и характеристики на актуалния епизод, резидуални афективни симптоми – оценка по HAM-D и YMRS

Съгласно въведената за целите на това проучване дефиниция за еутимия оценките по двете скали за афективни симптоми не надвишаваха 7 точки и 12 точки за HAM-D и YMRS, съотв. За пациентите в група Е средната оценка на депресивните симптоми беше 2,1 точки (СО 1,9, median – 2), а тази на манийните – 2,4 точки (СО 3,2, median – 1,5), като варираха между 0 и 5 за HAM-D и 0 и 10 за YMRS (Фиг. 3.1).

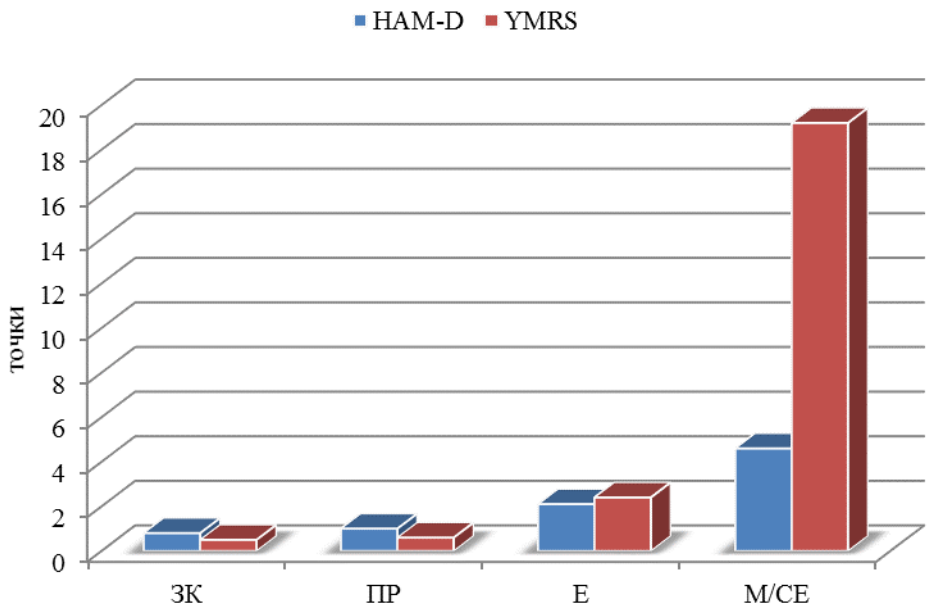
В групата М/СЕ средната оценка по HAM-D беше 4,6 точки (СО 4,0, median – 4) при индивидуални оценки от 0 до 16 точки. При 7 от ИЛ в тази група оценката надвишаваше набелязаният праг за еутимия от 7 точки, което ги постави в подгрупата на смесен епизод. Останалите 23 ИЛ бяха в маниен епизод. Причисляването към

групата изискваше оценка от минимум 13 точки по скалата за манийни симптоми на Young. Средната на оценката по тази скала възлезе на 19,2 точки (СО 5,6, median – 17,5), а най-високият резултат в групата беше 32 точки (Фиг. 3.1).

Зададените допустими стойности на оценките по двете скали за групите ЗК и ПР съвпадаха с тези за Е, но резултантните стойности неизненадващо бяха по-ниски – 0,8 (СО 1,7, median – 0, min – 0, max – 6) и 0,5 (СО 1,0, median – 0, min – 0, max – 4) по HAM-D и YMRS, съотв. за ЗК и 1,0 (СО 1,2, median – 0,5, min – 0, max – 4) и 0,6 (СО 1,0, median – 0, min – 0, max – 3) по HAM-D и YMRS, респ. за ПР (Фиг. 3.1).

Установиха се статистически значима разлика в оценките на едната от двете или и двете скали между някои от групите[1] - ЗК и Е се различавах помежду си само по оценката си на скалата за депресивни симптоми [HAM-D (U = 190,0, p = 0,004); YMRS (U = 212,5, p = 0,010)], а Е от М/СЕ само по тази за манийни [HAM-D (U = 266,5, p = 0,016); YMRS (U = 0, p < 0,000)]. М/СЕ имаха статистически значимо повече точки и на двете скали от всяка от ЗК и ПР: ЗК-М/СЕ [HAM-D (U = 134,5, p < 0,000); YMRS (U = 0, p < 0,000)]; ПР-М/СЕ [HAM-D (U = 167,5, p < 0,000); YMRS (U = 0, p < 0,000)]. ЗК не се отличаваха статистически по наличните афективни симптоми от ПР [HAM-D (U = 251,0, p = 0,179); YMRS (U = 293,0, p = 0,640)], които от своя страна не се отличаваха от Е [HAM-D (U = 244,5, p = 0,032); YMRS (U = 249,5, p = 0,027)].

Фигура 3.1. Оценка на афективните симптоми по HAM-D и YMRS

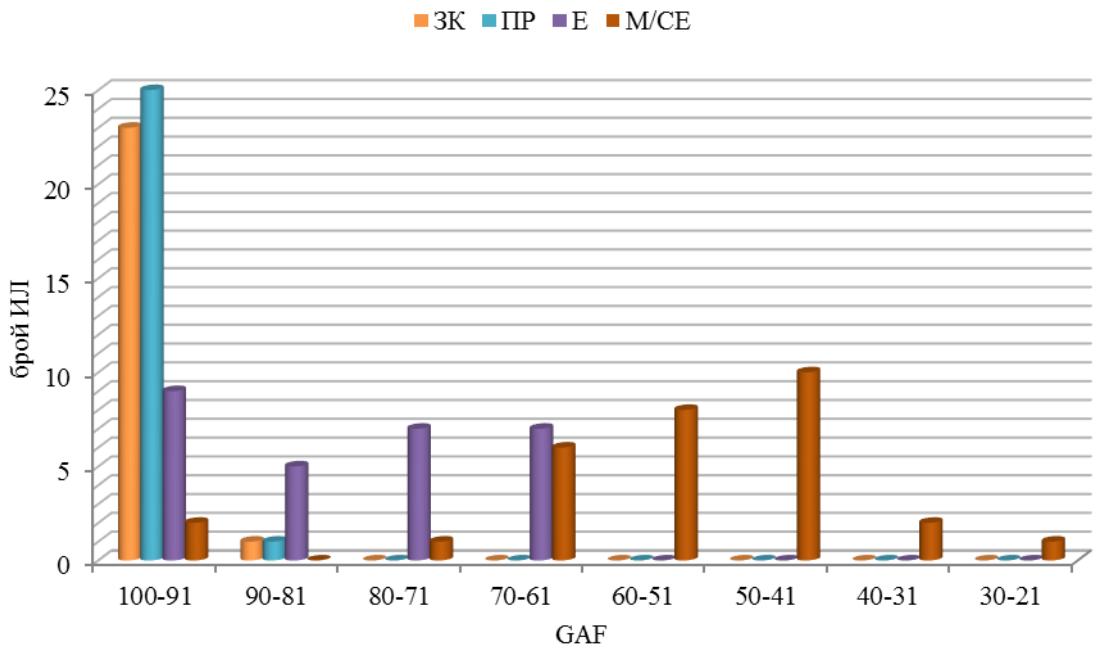


[1]заради корекцията за множествени сравнения, прилагана след теста на Mann-Whitney, нивото на значимост бе променено на 0,008

3.2. Оценка по GAF

Разпределението на оценката по GAF демонстрира статистически значима разлика между групите [Chi-Square Test: χ^2 (3) = 77,54, p < 0,001]. Преобладаващият брой ИЛ в групите ЗК и ПР попаднаха в интервала от стойности на GAF, съответстващ на максимално добро функциониране. По едно-единствено ИЛ от тези две групи бе с минимално отклонение от това оптимално ниво (ЗК: N = 1; 4,2%; ПР: N = 1; 3,8%). Около 1/3 от еутимните пациенти се справяха по възможно най-благоприятния начин (100-91 точки: N = 9; 32,1%), а близо 1/5 от тях не съобщаваха за сериозни функционални затруднения (90-81 точки: N = 5; 17,9%). Сред тях обаче имаше и такива, демонстриращи нарастваща степен на затруднения, отразена в следващите два по-ниски интервала на скалата: по 25 % от ИЛ (80-71 точки и 70-61 точки: по N = 7; 25%). За сравнение, от пациентите, изследвани по време на епизод само двама попаднаха сред оптимално функциониращите (100-91: N = 2; 6,7%). Всички останали имаха различни по степен функционални затруднения предимно сериозни и умерено изразени (50-41: N = 10; 33,3%; 60-51: N = 8, 26,7%), но при някои бе налице инвалидизация (40-31: N = 2; 6,7%; 30-21: N = 1; 3,3%) (Фиг. 3.2).

Фигура 3.2. Ниво на функциониране в отделните групи (GAF).



3.3. Приемани медикаменти

Колкото и съмнения в достоверността на резултатите при изследване на когниция да поставя тестването й в условията на медикаментозен прием, спирането на терапията на болен, било то в епизод или ремисия, се определя като неетично поради високия риск от влошаване на симптоматиката и негативно влияние върху по-нататъшния ход на заболяването [105]. Ето защо изследването на пациентите и от двете групи бе проведено на фона на медикаментозно лечение. Беше направено усилие, обаче, да бъдат минимизирани поне непосредствените ефекти от приемът на медикаменти, като изследването на участниците се провеждаше най-малко 12 часа след последния прием на психоактивни медикаменти.

В българската психиатрична школа обичайна практика е съвместно приложение на множество медикаменти от различни фармакологични класове в най-разнообразни комбинации и в дози в твърде широк диапазон при това често променяни. По тази причина проследяването и контролът за ефекта на медикаментите върху познавателното функциониране на пациентите е труден, а резултатът от него трудно-интерпретируем, твърде възможно и откровено подвеждащ. Ето защо в настоящата разработка бе избран само описателен подход при пълно въздържание от сравняване или напасване (каквото би било практически невъзможно!) на отделни пациенти или групи от тях.

Повечето от изследваните пациенти бяха на лечение – по 27 ИЛ от всяка група (96,4% за Е и 90,0% за М/СЕ; Fisher’s exact test, p = 0,612). Само един пациент в групата Е и трима в групата М/СЕ не приемаха фармакотерапия по време на провеждане на проучването. И в двете изследвани групи пациенти по правило бе прилагана политерапия, като само 8 ИЛ (29,6%) в група Е и 5 ИЛ (18,5%) в група М/СЕ приемаха само по един медикамент.

4. Когниция

След провеждане на горните процедури пристъпихме към основните анализи, обект на настоящата разработка: сравняване на измерените средни групови стойности на отделните изследвани когнитивни показатели. Те бяха анализирани с помощта на ANOVA и Kruskal-Wallis съобразно типа на въведените променливи и някои основни

техни характеристики (разпределение, хомогенност на вариацията, проверени съотв. с Kolmogorov-Smirnov и Levene's test). Променливите, за които в основните сравнения нулевите хипотези бяха отхвърлени, бяха подложени на post hoc сравнения две по две за определяне на точното местоположение на установените статистически разлики – съотв. с теста на Tukey и Mann-Whitney U с корекция на Bonferroni. Неврокогнитивни променливи, които демонстрираха ефект на поредност (ЗДДЛ – брой възпроизведени думи при всяко от първоначалните 5 повторения) анализирахме с Repeated Measures ANOVA съотв. с between-subject factor – група и within-subject factor – пореден прочит, за да проследим и сравним между групите промяната на изпълнението им с поредността на опита и да онагледим графично получените резултати.

В настоящото проучване за оценка на когницията при БАР бяха използвани 7 теста, от които произлязоха общо 40 показателя, достъпни за сравняване. На Табл. 4.1 са представени използваните когнитивни инструменти, сравняваните променливи и когнитивната област, която оценяват.

Таблица 4.1. Използвани когнитивни инструменти и оценявани функции.

инструмент	показател	изследвана функция
Заучаване на 10 думи по Лурия	$N_1^{\wedge}$	фиксация; заучаване
	$N_2^{\wedge}$	фиксация; заучаване
	$N_3^{\wedge}$	фиксация; заучаване
	$N_4^{\wedge}$	фиксация; заучаване
	$N_5^{\wedge}$	фиксация; заучаване
	$N_6^{\wedge}$	репродукция
	$N_7^{\wedge}$	ретенция
	$У_{ф.ср}$ %	фиксация
	$У_{реп}$ %	репродукция
	$У_{рет}$ %	ретенция
	$У_{ф.макс}$	фиксация
	$У_{в.ср}$	репродукция
SCWT	T_1 (сек)	-
	T_2 (сек)	-
	T_3 (сек)	-

	$T_3 - T_2$	селективно внимание; контрол върху инхибицията
TMT-A/B	TMT-A	скорост на обработка на информацията
	TMT-B	превключваемост на вниманието
DB	db	работна памет
тест за фонетична вербална плавност	$N_{\text{буква М}}^{\wedge\wedge}$	-
	$N_{\text{буква К}}^{\wedge\wedge}$	-
	$N_{\text{буква С}}^{\wedge\wedge}$	-
	$N_{\text{общо}}^{\wedge\wedge}$	вербална плавност за букви
BCT	PROD	
	COR	
	M_{com}	
	M_{om}	
	AC	
	B	
	$PROD_1$	устойчивост на вниманието
	$PROD_2$	
	$PROD_3$	
	$PROD_4$	
	$PROD_5$	
	M_1	
	M_2	
	M_3	
	M_4	
	M_5	
DSST	S_{cor}	скорост на обработка на информацията

$N_i^{\wedge}$ – брой думи повторени при съотв. прочит $/^{\wedge\wedge}$ – брой думи възпроизведени с дадената буква; T_i – време за прочит на съответния лист; db – изчисленият резултат от изпълнението на DB; $PROD_i$ – продуктивност на изпълнението за съответната минута; COR – брой правилно зачертнати символи; M_{com} – брой излишни символи; M_{om} – брой пропуснати символи; AC – точност на изпълнението; B – бал; M_i – брой грешки на съответната минута от изпълнението; S_{cor} – брой правилно попълнени символи.

4.1. Когнитивни показатели – базови сравнения, междугрупови сравнения, размер на ефекта

4.1.1. Когнитивни показатели – базови и междугрупови сравнения

При провеждането на описаните по-горе анализи 20 от общо 40 показателя, изведени от 6 от 7-те използвани теста демонстрираха статистически значими междугрупови разлики при първичните сравнения (Табл. 4.2). Сред тях бяха 4 от 12-те променливи, свързани с функционирането на паметта; всички 4 показателя за селективно внимание и инхибиторен контрол; двата показателя за психомоторна бързина; показателят за работна памет; 9 от 16-те показателя за устойчивост на вниманието. Още три от променливите – два от показателите за памет и показателят за превключваемост на вниманието – демонстрираха при общия анализ тенденция към значимост (Табл. 4.2).

Таблица 4.2. Показатели: дескриптивна статистика и сравнения.

Показатели	Резултат								F/χ^2	dfs	p
	ЗК (N = 24)		ПР (N = 26)		Е (N = 28)		М/СЕ (N = 30)				
	средна	СО	средна	СО	средна	СО	средна	СО			
Заучаване на 10 думи по Лурия											
N_1^	6,1	1,3	5,8	1,3	6,4	1,1	5,5	1,3	2,425 *F*	3; 103	**0,070**
N_2^	7,5	2,0	7,3	1,3	7,8	0,8	7,4	1,4	0,787 *F*	3; 103	0,504
N_3^	8,2	1,2	8,3	1,1	8,2	1,0	7,8	1,3	1,057 *F*	3; 103	0,371
N_4^	8,5	1,3	8,4	1,1	8,6	1,0	7,9	1,5	1,631 *F*	3; 103	0,187
N_5^	8,9	1,3	8,6	0,9	8,8	1,1	8,4	1,6	1,806 *X*	3	0,614
N_6^	8,0	1,9	7,3	1,9	7,0	1,3	5,5	2,9	7,068 *F*	3; 103	**<0,001**
N_7^	8,8	1,4	8,7	1,0	8,7	1,1	7,9	1,6	2,717 *F*	3; 103	**0,048**
$У_{ф.ср}$ %	78,3	12,0	76,8	7,9	78,9	7,2	74,1	11,8	1,316 *F*	3; 103	0,273
$У_{реп}$ %	87,4	16,0	82,2	19,2	76,0	14,3	60,3	29,0	8,839 *F*	3; 103	**<0,001**
$У_{рет}$ %	112,3	20,7	127,9	51,5	128,2	27,7	136,2	67,3	6,436 *X*	3	**0,092**
$У_{ф.макс}$	90,8	10,6	90,4	8,2	90,0	10,2	87,0	13,7	1,043 *X*	3	0,791
$У_{в.ср}$	101,8	17,9	97,2	24,0	86,9	15,6	71,3	35,0	8,238 *F*	3; 103	**<0,001**
Stroop Colour and Word Test											
T_1 (сек)	48,1	6,2	48,8	5,8	52,7	8,9	53,5	10,5	2,891 *F*	3; 103	**0,039**
T_2 (сек)	62,5	12,2	68,2	16,2	74,1	25,2	79,3	23,4	3,419 *F*	3; 103	**0,020**

T_3 (сек)	95,9	21,6	116,3	27,9	125,1	59,2	145,9	59,3	16,335 *X*	3	**0,001**
T_3 - T_2	33,3	17,1	48,1	17,5	51,5	37,6	66,3	46,8	4,389 *F*	3; 103	**0,006**
Trail Maiking Test											
TMT-A	31,3	12,7	28,3	10,3	32,6	12,5	41,7	14,7	5,840 *F*	3; 103	**0,001**
TMT-B	81,2	38,5	78,9	31,0	88,5	33,8	108,2	69,4	2,290 *F*	3; 103	**0,083**
Digit Backwards											
db	3,6	1,6	2,9	1,1	2,6	1,4	2,5	1,0	3,777 *F*	3; 103	**0,013**
тест за фонетична вербална плавност											
$N_M^{\wedge\wedge}$	12,0	4,2	12,4	4,6	11,6	3,6	11,9	4,3	0,157 *F*	3; 103	0,925
$N_K^{\wedge\wedge}$	15,5	3,5	14,8	3,9	13,6	4,7	13,8	4,4	1,137 *F*	3; 103	0,338
$N_C^{\wedge\wedge}$	13,4	4,4	11,5	4,6	11,8	4,1	11,6	3,7	1,117 *F*	3; 103	0,346
$N_{общо}^{\wedge\wedge}$	40,9	10,7	38,7	12,0	37,0	11,0	37,3	11,3	0,631 *F*	3; 103	0,597
Bourdon Cancellation Task											
PROD	1197,7	204,8	1176,7	213,3	1038,7	183.6	935,4	300,7	7,614 *F*	3; 103	**<0,001**
COR	137,5	25,8	129,9	23,1	115,9	23.6	103,5	30,2	9,051 *F*	3; 103	**<0,001**
M_{com}	0,1	0,3	0,5	1,1	0,1	0.4	0,4	0,8	5,075 *X*	3	0,166
M_{om}	8,3	6,9	13,2	10,5	9,8	8.2	11,8	13,1	1,198 *F*	3; 103	0,314
AC	0,9	0,0	0,9	0,1	0,9	0.1	0,9	0,1	1,365 *F*	3; 103	0,258
B	25,1	5,4	21,2	5,5	20,4	6.9	20,0	7,3	3,483 *F*	3; 103	**0,019**
$PROD_1$	236,5	49,3	246,5	40,8	227,1	43.8	209,9	54,2	2,974 *F*	3; 103	**0,035**
$PROD_2$	230,8	49,5	220,3	51,0	182,5	39.1	176,6	75,3	6,177 *F*	3; 103	**0,001**
$PROD_3$	239,4	51,5	229,5	47,6	208,6	46.8	184,8	59,5	5,880 *F*	3; 103	**0,001**
$PROD_4$	251,0	47,2	246,1	59,6	212,2	49.5	179,0	68,1	9,311 *F*	3; 103	**<0,001**
$PROD_5$	240,1	43,7	234,1	48,0	208,3	36.1	186,5	71,8	6,034 *F*	3; 103	**0,001**
M_1	1,5	1,4	3,7	3,6	2,3	1.7	3,6	2,8	4,631 *F*	3; 103	**0,004**
M_2	1,5	2,4	2,3	3,0	1,3	1.8	2,2	3,7	3,990 *X*	3	0,263
M_3	1,2	1,2	1,8	1,8	2,3	2.7	2,0	3,0	2,375 *X*	3	0,498
M_4	2,1	2,4	2,2	2,2	2,4	3.2	1,7	2,7	2,464 *X*	3	0,482
M_5	2,1	2,2	3,6	3,7	2,9	2.6	2,8	4,1	3,050 *X*	3	0,384
Digit Symbol Substitution Test											
S_{cor}	71,3	14,8	61,9	12,1	56,4	17.3	44,6	16,0	14,445 *F*	3; 103	**<0,001**

F – ANOVA test, X - Kruskal Wallis Test; в потъмнен шрифт: статистически значимите и с тенденция към значимост стойности на p.

Провеждането на post hoc анализите за онези от променливите, за които ANOVA, респ. Kruskal-Wallis показваха статистически значими междугрупови разлики, помогна за по-прецизно отграничаване на групите (Табл. 4.3).

Таблица 4.3. Когнитивни показатели: post hoc сравнения

Показател	Сравнявани групи-размер на разликата						Сравнявани групи-посока на разликата
	ЗК-ПР	ЗК-Е	ЗК-М/СЕ	ПР-Е	ПР-М/СЕ	Е-М/СЕ	
	p	p	p	p	p	p	
Заучаване на 10 думи по Лурия							
N_6	0,249	**0,030**	**<0,001**	0,388	**0,005**	**0,015**	ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>М/СЕ, Е>М/СЕ
N_7	0,696	0,752	**0,039**	0,933	**0,038**	**0,036**	ЗК>М/СЕ, ПР>М/СЕ, Е>М/СЕ
$У_{реп}$ %	0,304	**0,009**	**<0,001**	0,184	**0,001**	**0,012**	ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>М/СЕ, Е>М/СЕ
$У_{в.ср}$	0,453	**0,002**	**<0,001**	0,065	**0,002**	**0,032**	ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>М/СЕ, Е>М/СЕ
Stroop Colour and Word Test							
T_1 (сек)	0,691	**0,040**	**0,024**	0,063	**0,041**	0,750	ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>М/СЕ
T_2 (сек)	0,176	**0,045**	**0,001**	0,308	**0,046**	0,422	ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>М/СЕ
T_3 (сек)[a]	**0,013**	**0,023**	**<0,001**	0,904	0,086	0,067	ЗК>М/СЕ
T_3 - T_2	**0,004**	**0,034**	**0,001**	0,677	0,056	0,192	ЗК>ПР, ЗК>Е, ЗК>М/СЕ
Trail Maikng Test							
TMT-A	0,358	0,725	**0,009**	0,178	**<0,001**	**0,014**	ЗК>М/СЕ, ПР>М/СЕ, Е>М/СЕ
Digit Backwards							
db	0,094	**0,026**	**0,006**	0,401	0,125	0,647	ЗК>Е, ЗК>М/СЕ
Bourdon Cancellation Task							
PROD	0,724	**0,005**	**0,001**	**0,014**	**0,001**	0,123	ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>Е, ПР>М/СЕ
COR	0,273	**0,003**	**<0,001**	**0,032**	**0,001**	0,090	ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>Е, ПР>М/СЕ
B	**0,014**	**0,008**	**0,006**	0,625	0,487	0,835	ЗК>ПР, ЗК>Е, ЗК>М/СЕ
$PROD_1$	0,437	0,470	0,069	0,099	**0,007**	0,192	ПР>М/СЕ
$PROD_2$	0,468	**<0,001**	**0,004**	**0,003**	**0,016**	0,707	ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>Е, ПР>М/СЕ
$PROD_3$	0,486	**0,028**	**0,001**	0,109	**0,004**	0,100	ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>М/СЕ
$PROD_4$	0,751	**0,006**	**<0,001**	**0,027**	**<0,001**	**0,040**	ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>Е, ПР>М/СЕ, Е>М/СЕ
$PROD_5$	0,649	**0,006**	**0,002**	**0,029**	**0,005**	0,154	ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>Е, ПР>М/СЕ
M_1	**0,005**	0,056	**0,001**	0,076	0,835	0,050	ЗК>ПР, ЗК>М/СЕ
Digit Symbol Substitution Test							
S_{cor}	**0,017**	**0,002**	**<0,001**	0,178	**<0,001**	**0,010**	ЗК>ПР, ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>М/СЕ, Е>М/СЕ

знаците "<" и ">", използвани за описване на прдствянето на сравняваните групи обозначават по-лошо, съотв. по-добро изпълнение на дадената група, а не по-нисък, респ. по-висок резултат на дадения показател, тъй като не на всички показатели по-висок резултат съответства на по-добро изпълнение и обратно – по-слаб резултат на по-слабо такова![a] – Mann-Whitney test, $p < 0,008$

Както се вижда от Табл. 4.2, различия между групите се установиха в редица показатели на когнитивното функциониране.

4.1.1.1. Заучаване на 10 думи по Лурия

Използването на теста за заучаване на 10 думи, разработен от Александър Лурия, ни даде възможност да изведем показатели, с помощта на които да оценим функционирането на паметта, като насочим вниманието си последователно към отделните й етапи – фиксация или впечатване, репродукция или възпроизвеждане, ретенция или задържане и към процеса на заучаване.

4.1.1.1.1. Фиксация

При изследваните пациенти и първостепенни родственици не бе регистрирана статистически значима разлика за кой да е от показателите, които свидетелстват за тази функция: нито за основните индекси за оценка – средна и максимална успеваемост на фиксацията, нито за броя думи, възпроизвеждани след всеки от $5^{-те}$ прочита, с които започва теста и които участват в изчисляването на посочените индекси (Табл. 4.2). Единственият показател със скромен потенциал да отличи групите помежду им – тенденция към значимост $F (3; 103) = 2,425$, $p = 0,70$ – бе броят думи, възпроизведени при първия прочит.

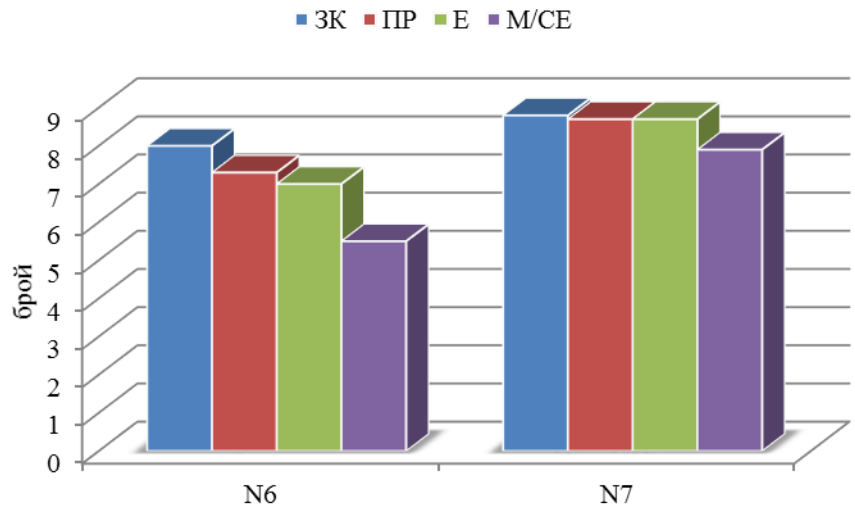
4.1.1.1.2. Репродукция

Броят думи, възпроизведени час след началното им представяне и производните показатели – успеваемост на репродукцията и средна успеваемост на възпроизвеждане – дават представа за изрядността на процеса на възпроизвеждане на информацията, т.е. репродукцията. Както се вижда от Табл. 4.2, всички те демонстрираха маркантни статистически значими междугрупови разлики: съотв. $F (3; 103) = 7,068$, $p < 0,001$; $F (3; 103) = 8,839$, $p < 0,001$ и $F (3; 103) = 8,238$, $p < 0,001$.

След провеждането на Tukey post hoc се оказа, че ЗК превъзхождаха статистически значимо и двете групи пациенти по отношение на възпроизведените час след представянето им думи. М/СЕ от своя страна бе групата със статистически значимо по-лошо представяне спрямо всички останали групи, особено изразено спрямо ЗК ($p < 0,001$). Изпълнението на ПР ги отличаваше статистически единствено от М/СЕ.

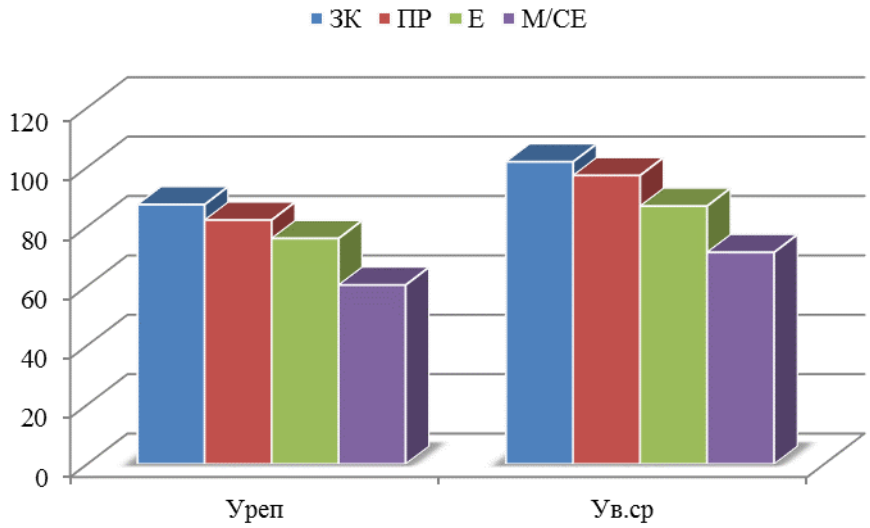
Така подреждането на групите по успешност на изпълнение на тази задача стана както следва: ЗК > ПР > Е > М/СЕ (Табл. 4.3; Фиг. 4.1).

Фигура 4.1. Брой думи, възпроизведени час след представянето им с и без припомняне.



Абсолютно аналогичен резултат разкри междугруповото сравняване и на останалите два индекса – Уреп и Ув.ср – основа за преценка на нарушенията в репродукцията, като при това високата степен на статистическа значимост между ЗК и М/СЕ се запази (Табл. 4.3; Фиг. 4.2).

Фигура 4.2. Успеваемост на репродукцията и средна успеваемост на възпроизвеждане.



4.1.1.1.3. Ретенция

И двата показателя, които участват в изчисляването на основния индекс за ретенция – нейната успеваемост – демонстрираха статистически значима разлика (брой думи, възпроизведени след едночасово разсейване и брой думи, възпроизведени при последващия им прочит [F (3; 103) = 2,717, p = 0,048] (Фиг. 4.1), но самият индекс показа само тенденция към значимост на p [χ^2 (3) = 6,436, p = 0,092] (Табл. 4.2). Tukey post hoc разкри статистически значими разлики в изпълнението на M/CE спрямо всяка от останалите три групи за броя на възпроизведените след отложения прочит думи (Табл. 4.3).

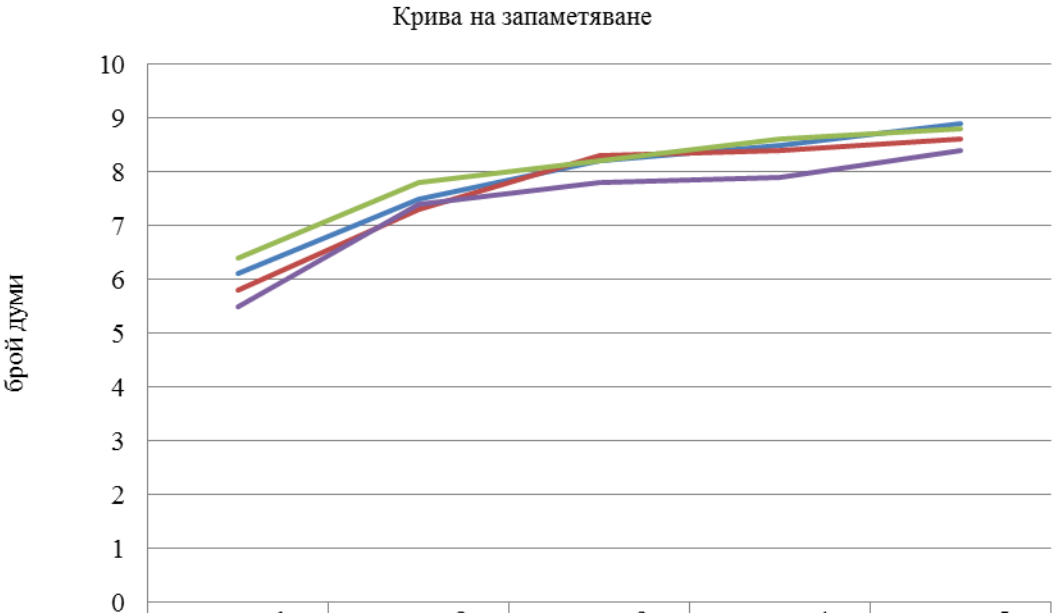
4.1.1.1.4. Заучаване

За съхранеността на процеса на заучаване може да се съди по начина, по който се изменя броя на възпроизведените думи с напредване на поредността на възпроизвеждането им. Това изменение се визуализира, като върху абсцисата на координатна система се поставя поредният прочит, а върху ординатата – броят успешно възпроизведени думи, а свързването на получените пресечни точки създава т. нар. крива на запаметяване. При лица с неувредена способност за учене тя има добре документирани форма и отстояние от абсцисата. Repeated measures ANOVA не успя да открие наличие на статистически значими разлики между кривите на запаметяване при сравняваните групи [F (12; 416) = 0,81, p = 0,640] (Табл. 4.4; Фиг. 4.3).

Таблица 4.4. Изменение на изпълнението при прогресираща поредност на прочита – repeated measures ANOVA.

Ефект	dfs	F	p
Група (ЗК, ПР, Е, М/СЕ)	3;104	1,61	0,191
Прочит (1, 2, 3, 4, 5)	12;416	160,76	**<0,001**
Прочит Х Група	12;416	0,81	0,640

Фигура 4.3. Изменение на броя възпроизведени думи при прогресираща поредност на подаването им.



	прочит 1	прочит 2	прочит 3	прочит 4	прочит 5
ЗК	6,1	7,5	8,2	8,5	8,9
ПР	5,8	7,3	8,3	8,4	8,6
Е	6,4	7,8	8,2	8,6	8,8
М/СЕ	5,5	7,4	7,8	7,9	8,4

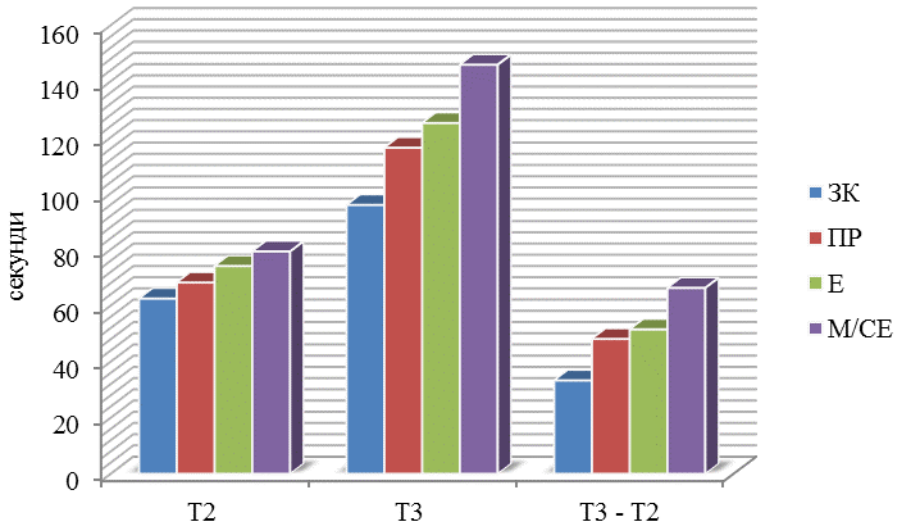
Както се вижда и от графиката, и от средните стойности в таблицата под нея, линиите, обозначаващи модела на заучаване и при 4-те групи са много сходни по своя ход – с напредване на поредността на прочита всички се движат плавно нагоре почти паралелно една на друга, т.е. при всяко последващо подаване на стимулите-думи ИЛ и от 4-те групи са възпроизвеждали повече думи, отколкото при всяко предходно. Този тип крива съответства на „нормалния“ модел на заучаване на нова информация.

4.1.1.2. Stroop Color and Word Test

Тестът на Stroop на практика проследява скоростта, с която ИЛ е в състояние да прочете всеки от три списъка с думи. Резултатите от прилагането му в нашите 4 групи ИЛ демонстрират междугрупова разлика за всичките му показатели: скоростта на прочитане на първи [$F (3; 103) = 2,891$, $p = 0,039$], втори [$F (3; 103) = 3,419$, $p = 0,020$] и трети [$\chi^2 (3) = 16,335$, $p = 0,001$] лист, както и разликата между последните два – T_3-T_2 [$F (3; 103) = 4,389$, $p = 0,006$] – т.нар. интерференция (Табл. 4.2).

Подреждането на групите по степента на влошаване на изпълнението им е идентично за всички условия на задачата: ЗК > ПР > Е > М/СЕ, но статистически значимите разлики, разкрити с помощта на Tukey (за T_1, T_2 и T_3-T_2) и Mann-Whitney (за T_3) засягат само определени групи. Скоростта на прочитане на първи и втори лист на задачата демонстрира отклонение спрямо изпълнението на ЗК и при двете групи пациенти. При М/СЕ, обаче, изпълнението е толкова влошено, че отличава тази група и от ПР. Изпълнението на третото условие на теста отличава статистически от ЗК единствено М/СЕ, а производния показател за интерференция показва отклонение спрямо ЗК и за трите останали групи – ПР, Е и М/СЕ (Табл. 4.3; Фиг. 4.4).

Фигура 4.4. Селективно внимание/устойчивост към интерференция



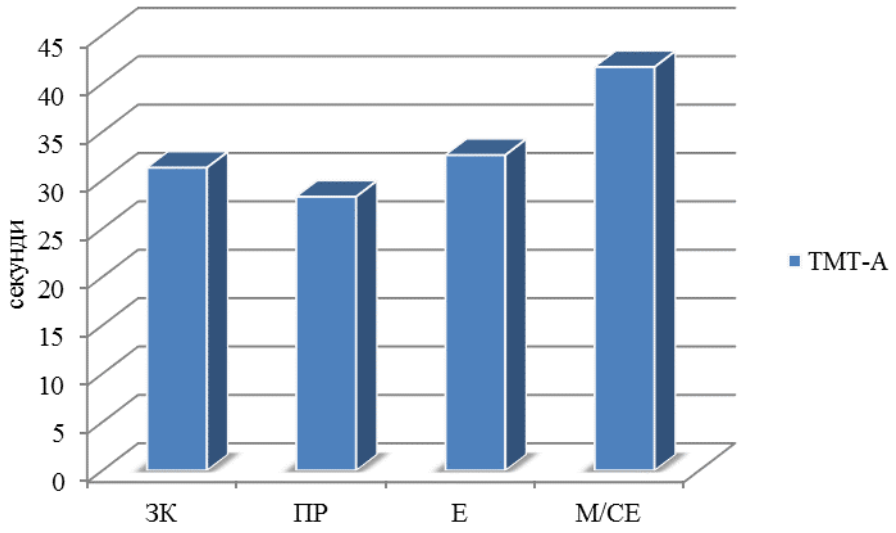
4.1.1.3. Trail Making Test

Двете части на теста информират за различни когнитивни годности. Както се вижда от Табл. 4.2, скоростта на обработка на информацията, показател за която е част А, показа статистическа разлика между групите [F (3; 103) = 5,840, p = 0,001]. Изпълнението на част В, обаче, според ANOVA не е в състояние да отличи групите една от друга [F (3; 103) = 2,290, p = 0,083], въпреки набелязаната тенденция към значимост на разликата.

Tukey post hoc сравнението отличи три статистически значими междугрупови разлики – между М/СЕ и всяка от останалите три групи. Интересно, обаче, ПР (макар и не в статистически значима степен) показаха по-добро представяне за този домен,

отколкото ЗК. Според изрядността на изпълнението си групите се подредиха така: ПР > ЗК > Е > М/СЕ (Табл. 4.3; Фиг. 4.5).

Фигура 4.5. Психомоторна скорост (ТМТ-А)

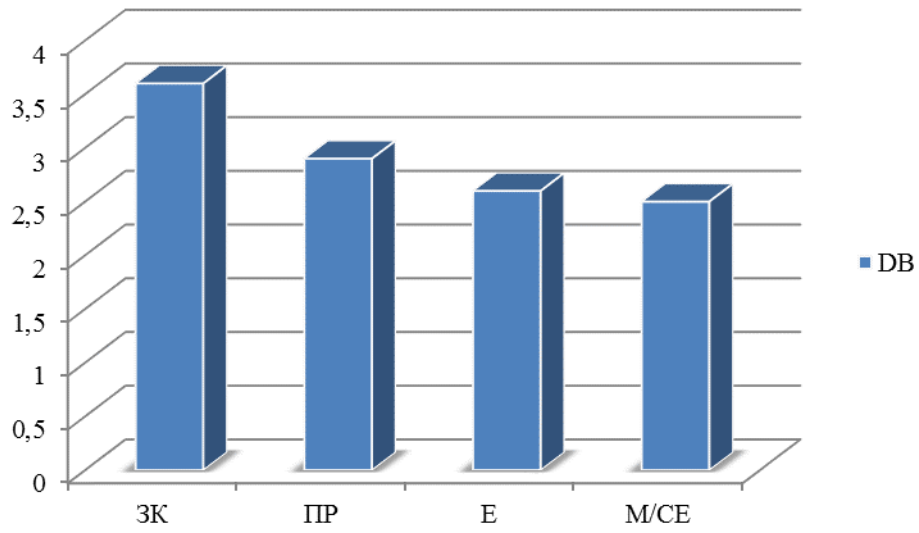


4.1.1.4. Digit Backwards

Този тест оценява работната памет по броя цифри, възпроизведени в обратна на представянето им последователност. Резултатът, анализиран с помощта на ANOVA, насочи към отклонение в някоя от групите, тъй като разликата между тях се оказа статистически значима – F (3; 103) = 3,777, p = 0,013 (Табл. 4.2).

Използваният за уточняване при кои точно групи се наблюдава отклонение Tukey post hoc показа засягане при двете групи пациенти: както Е, така и М/СЕ демонстрираха статистически значимо по-лошо изпълнение на теста в сравнение със ЗК. ЗК се справиха най-добре с тази задача, следвани от ПР (без значима отлика спрямо първите), а след тях се наредиха пациентските групи: ЗК > ПР > Е > М/СЕ (Табл. 4.3; Фиг. 4.6).

Фигура 4.6. Работна памет (DB).



4.1.1.5. Тест за фонетична (буквена) вербална плавност

При нито един от сравнените показатели, тестващи плавността на вербалния изказ, не бе установена значима междугрупова разлика (Табл. 4.3).

4.1.1.6. Bourdon Cancellation Task

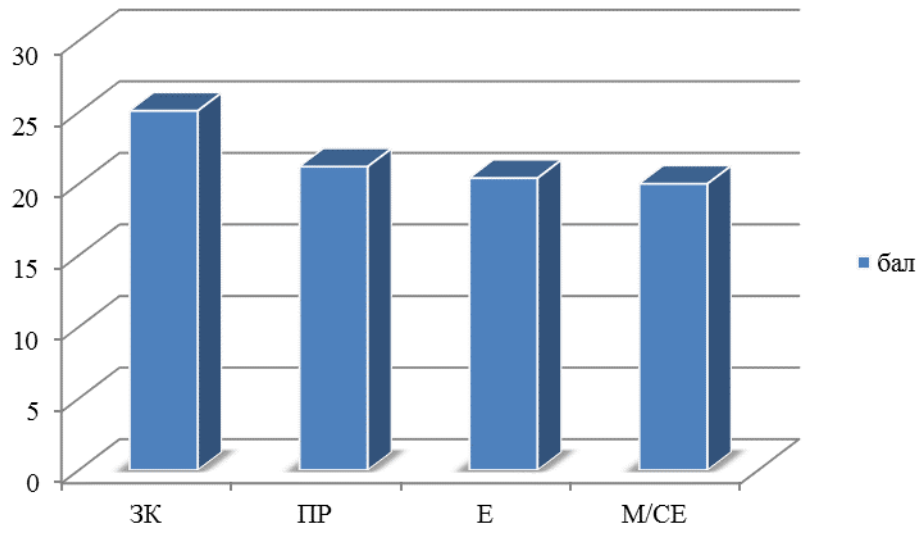
При статистическата обработка значителен брой от показателите, участващи по един или друг начин в оценката на устойчивостта на вниманието чрез BCT демонстрираха статистическа значимост: продуктивност на изпълнението [F (3; 103) = 7,614, p < 0,001]; брой правилно зачертнати символи (F (3; 103) = 9,051, p < 0,001); бал [F (3; 103) = 3,483, p = 0,019]; брой прегледани символи през всяка от 5$^{-те}$ минути [мин 1: F (3; 103) = 2,974, p < 0,035; мин 2: F (3; 103) = 6,177, p = 0,001; мин 3: F (3; 103) = 5,880, p = 0,001; мин 4: F (3; 103) = 9,311, p < 0,001; мин 5: F (3; 103) = 6,034, p = 0,001], както и брой грешки, допуснати през първата минута от провеждането на теста [F (3; 103) = 4,631, p = 0,004]. За сметка на това разлики не се установиха за броя на грешките във всяка от подгрупите грешки – излишни [χ^2 (3) = 5,075, p = 0,166] и пропуски [F (3; 103) = 1,198, p = 0,314], засечени за продължителността на цялото изпълнение, нито за сумарния им брой, разпределен по минути с изключение на 1$^{-ва}$ минута [мин 2: χ^2 (3) = 3,990, p = 0,263; мин 3: χ^2 (3) = 2,375, p = 0,498; мин 4: χ^2 (3) = 2,464, p = 0,482; мин 5: χ^2 (3) = 3,050, p = 0,384] (Табл. 4.2).

Post hoc Tukey-анализът две по две успя да отдиференцира междугрупови разлики за следните показатели:

- при продуктивността и броят правилно зачертнати символи изпълнението на ЗК се отличава статистически от това на всяка от групите на пациентите поотделно. Идентичен е резултатът при ПР, които са се справили статистически значимо по-добре и от Е, и от М/СЕ. По своето изпълнение групите се подреждат така: ЗК > ПР > Е > М/СЕ (Табл. 4.3);

- що се отнася до балът – основен показател за състоянието на устойчивостта на вниманието – то всяка от изследваните групи демонстрира статистически по-слабо изпълнение в сравнение със ЗК и подреждането на групите е, както следва: ЗК > ПР > Е > М/СЕ (Табл. 4.3; Фиг. 4.7);

Фигура 4.7. Устойчивост на вниманието по Bourdon Cancellation Test.



Продуктивността на групите, разгледана като брой преглеждани символи през всяка от минутите за изпълнение, следваше като цяло идентичен модел, при който за всяка минута от задачата най-добро изпълнение демонстрираха ЗК, следвани от ПР, след които се подредиха Е и накрая, с най-слабо изпълнение – М/СЕ (Табл. 4.2). Единственото изключение от този модел бе броят символи, разгледани през първата минута, където най-всиоко достижение отбелязаха ПР (т.е. последователността на групите бе: ПР > ЗК > Е > М/СЕ). За това можеше да се съди и по единствената статистически значима междугрупова разлика, която отдиференцира изпълнението на ПР от това на манийните пациенти (Табл. 4.3). За всяка от следващите минути на

задачата групите се различаваха статистически значимо в изпълнението си (Табл. 4.3). Обобщено, от втората минута до края на задачата ЗК се отделяха значимо и от двете групи пациенти (ЗК > Е, ЗК > М/СЕ), а ПР - от манийните пациенти (ПР > М/СЕ) (вкл. през минута 1 – вж. по-горе). През 2-ра, 4-та и 5-та минута родствениците надминават статистически и еутимните пациенти, а те от своя страна надминават пациентите в болестен епизод, но само през 4-та минута (Табл. 4.3).

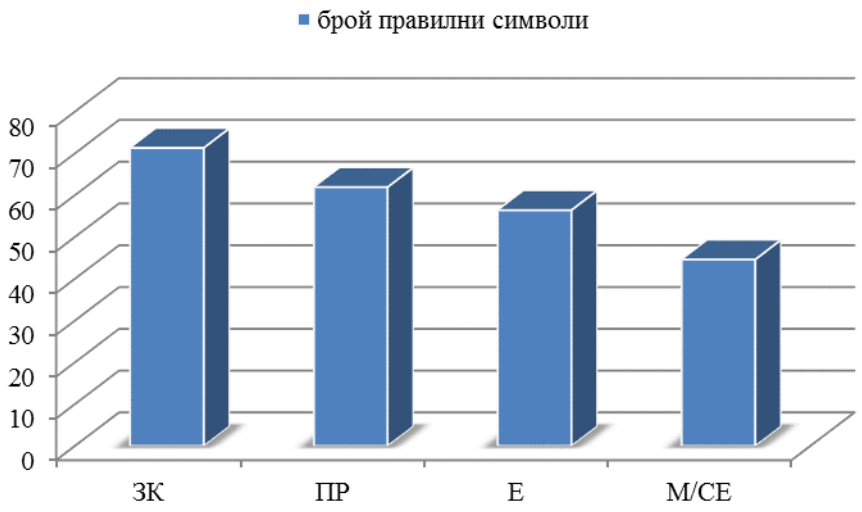
Изследваните групи изглежда не се различават съществено помежду си по точността на работа предвид това, че основното сравнение не потвърди нулевата хипотеза за наличие на разлики между тях на 4 от петте минути на протичане на задачата. Единствено броят грешки, допуснати по време на първата минута отличи статистически изпълнението на ЗК от това на ПР и М/СЕ (Табл. 4.3).

4.1.1.7. Digit Symbol Substitution Test

DSST, също както и TMT-A, оценява психомоторната скорост и подобно на него показа изразена статистически значима разлика при общото междугрупово сравнение – $F (3; 103) = 14,445$, $p < 0,001$. (Табл. 4.2)

Според последвалото post hoc междугрупово сравнение с Tukey изпълнението на всяка от изследваните групи бе значимо по-лошо в сравнение със ЗК. Изпълнението на М/СЕ обаче бе толкова лошо, че представянето им ги отличаваше значимо и от Е, и от ПР (Табл. 4.3; Фиг. 4.8). Така групите се подредиха по следния начин: ЗК > ПР > Е > М/СЕ.

Фигура 4.8. Брой правилно попълнени символи.



4.1.2. Когнитивни показатели – размер на ефекта

След като проведохме основни и две по две междугрупови сравнения, придружени от корекция за множествени сравнения, продължихме анализа на така получените резултати с изчисляване на размера на ефекта или Cohen's d за всяка от тях (Табл. 4.5). Преценихме тази стъпка като необходимо условие за коректното интерпретиране на получените резултати, тъй като p-стойността ни информира единствено за наличието на разлика между средните стойности на n брой групи, но не ни казва нищо за нейната величина. Възможно е тази разлика да е статистически значима, но толкова малка, че да няма практическа стойност. Още едно важно преимущество на този метод е неговата независимост от големината на изследваните извадки (за разлика от p) [215].

Таблица 4.5. Размер на ефекта (Cohen's d) за установените с Tukey/Mann-Whitney post hoc междугрупови разлики.

Показател	размер на ефекта (Cohen's d)					
	ЗК-ПР	ЗК-Е	ЗК-М/СЕ	ПР-Е	ПР-М/СЕ	Е-М/СЕ
Заучаване на 10 думи по Лурия						
N_6	0,330	**0,614**	**1,022**	0,236	**0,771**	**0,661**
N_7	0,110	0,087	**0,584**	0,023	**0,561**	**0,562**
$У_{реп}$ %	0,295	**0,753**	**1,157**	0,365	**0,889**	**0,686**
$У_{в.ср}$	0,215	**0,888**	**1,098**	0,510	**0,864**	**0,576**
Stroop Colour and Word Test						
T_1 (сек)	0,113	**0,594**	**0,623**	0,515	**0,552**	0,084
T_2 (сек)	0,391	**0,587**	**0,899**	0,283	**0,554**	0,212
T_3 (сек)	0,819	0,657	**1,121**	0,191	0,638	0,350
$T_3 - T_2$	**0,850**	**0,621**	**0,934**	0,116	0,515	0,349
Trail Making Test						
TMT-A	0,262	0,099	**0,753**	0,373	**1,053**	**0,668**
Digit Backwards						
db	0,490	**0,635**	**0,823**	0,230	0,417	0,120
Bourdon Cancellation Task						
PROD	0,101	**0,817**	**1,020**	**0,693**	**0,925**	0,415
COR	0,313	**0,876**	**1,214**	**0,599**	**0,982**	0,458
B	**0,726**	**0,773**	**0,806**	0,135	0,191	0,055
$PROD_1$	0,221	0,201	0,515	0,458	**0,765**	0,351
$PROD_2$	0,207	**1,081**	**0,850**	**0,832**	**0,681**	0,100
$PROD_3$	0,198	**0,626**	**0,981**	0,444	**0,830**	0,444
$PROD_4$	0,091	**0,801**	**1,228**	**0,618**	**1,048**	**0,558**

$PROD_5$	0,130	**0,794**	**0,902**	**0,609**	**0,780**	0,383
M_1	**0,844**	0,548	**0,956**	0,504	0,056	0,531
Digit Symbol Substitution Test						
S_{cor}	**0,700**	**0,931**	**1,733**	0,370	**1,215**	**0,703**

Според Cohen [46] размерът на ефекта е малък, ако попада къде да е в интервала от стойности между 0,2 и 0,5; умерен, ако се разполага между 0,5 и 0,8 и голям в случаите, когато надвишава 0,8. За нашите резултати d варира между 0,552 (за размера на ефекта на разликата между изпълнението на ПР и М/СЕ на първото условие на SCWT) и 1,773 (за размера на ефекта на разликата между изпълнението на ЗК и М/СЕ на DSST) (Табл. 4.5).

4.1.2.1. Заучаване на 10 думи по Лурия

В областта на паметовите функции среден размер на Cohen's d бе установен за разликите между ЗК и Е, ПР и М/СЕ и Е и М/СЕ на спонтанно възпроизведените час след прочитането им думи и на всички междугрупови разлики за подпомогнатото им (с нов прочит) възпроизвеждане, както и на някои от разликите за индексите на репродукция – за успеваемост на репродукцията между ЗК и Е и Е и М/СЕ и за средната успеваемост на възпроизвеждане между Е и М/СЕ. Всички останали междугрупови разлики бяха с голям размер на ефекта – разликата между ЗК и М/СЕ за възпроизвеждането след 1 час и за двата индекса за репродукцията, тази между ПР и М/СЕ на същите тези индекси и тази между ЗК и Е на средната успеваемост на възпроизвеждане (Табл. 4.5).

4.1.2.2. Stroop Colour and Word Test

Разликите между ЗК и ПР и ЗК и М/СЕ за основния индекс на изпълнението – индекса на интерференцията (T_3 - T_2) – попаднаха в областта на голям размер на ефекта. Същото важи за разликата между ЗК и М/СЕ за изпълнението на третото условие на теста. Останалите установени междугрупови разлики бяха средни по размер: ЗК и Е за T_3 - T_2, T_2; ПР и М/СЕ за T_2; ЗК и Е, ЗК и М/СЕ и ПР и М/СЕ за T_1 (Табл. 4.5).

4.1.2.3. Trail Making Test

От изчислените три междугрупови разлики за TMT-A две бяха със среден размер на ефекта: ЗК и М/СЕ; Е и М/СЕ, а една – с голям: ПР и М/СЕ (Табл. 4.5).

4.1.2.4. Digit Backwards

В този показател междугрупови разлики открихме между ЗК и Е – размерът на ефектът се оказа среден и ЗК и М/СЕ с голям размер на ефекта (Табл. 4.5).

4.1.2.5. Bourdon Cancellation Task

При всички показатели с установени междугрупови разлики (с изкл. на прегледаните символи през първата минута), разликата между ЗК и М/СЕ бе с голям размер на ефекта. Такива бяха и разликите между ПР и М/СЕ за показателите за продуктивност и правилно зачертнати символи и за няколко от показателите за прегледани символи по минути. Единствената налична разлика между Е и М/СЕ в един от показателите за продуктивност по минути бе средна по размер на ефекта. Е и ПР се различаваха със среден размер на ефекта за показателите за продуктивност и правилно зачертнати символи и за два от трите показателя за прегледани символи по минути, а разликата за третия от тях бе с голям размер на ефекта. Размерът на ефекта за повечето от покзателите, при които бе налична разлика между ЗК и Е (продуктивност, правилно зачертнати символи и две изпълнения по минути) бе голям, а за останалите две от тях, както и за общия бал той бе среден. ЗК и ПР се различаваха статистически по два показателя – бал (със среден размер на ефекта на разликата) и допуснати грешки през първата минута (с голям размер на ефекта) (Табл. 4.5).

4.1.2.6. Digit Symbol Substitution Test

Установените разлики между ЗК и Е, ЗК и М/СЕ и ПР и М/СЕ се оказаха големи по размера на ефекта си. Останалите две статистически значими разлики – между ЗК и ПР и между Е и М/СЕ бяха със средни размери на ефекта (Табл. 4.5).

4.2. Когнитивни показатели в светлината на афективните симптоми – корелации; контрол; междугрупови разлики; размер на ефекта

С оглед на добре документираните литературни данни за влияние на афективните симптоми (вкл. на субклинично ниво) върху познавателните процеси [31, 34] решихме да проверим има ли взаимна връзка между наличието им в различните групи и констатираните промени в когнитивните домени.

За целта проведохме непараметрична корелация на Spearman между точките на всяка от скалите за оценка на афективни симптоми и подбрани когнитивни променливи – включихме онези от тях, на които първоначалната ANOVA демонстрира междугрупови разлики (само онези от тях, които позволяват директно тълкуване, а не са просто необходими за изчисляване на допълнителен индекс/променлива). Показателите, които демонстрираха наличие на асоциация подложихме на ANCOVA с ковариат резултата по съответната скала, за да проверим дали той би могъл да обясни наблюдаваните статистически разлики. Променливите, демонстрирали корелация и с двете скали, подложихме на едновременен контрол за оценките по тях. Получените при този анализ статистически значими резултати подложихме на Sidak post hoc test за корекция при множествени сравнения, за да установим между кои точно групи е наличната разлика, след което определихме размера на ефекта й.

4.2.1. Корелации с HAM-D и YMRS

Оценката от използваната в това проучване скала за обективизиране на депресивни симптоми – HAM-D показа както позитивни, така и негативни корелации с редица от изследваните когнитивни променливи в различни комбинации при всяка от групите. При това следва да се има предвид, че за някои от изследваните променливи по-висока стойност съответства на по-добро постижение, а за други повече точки/време означават по-лошо изпълнение на задачата (Табл.4.6).

Таблица 4.6. Когнитивни показатели: съответствие резултат – постижение.

неврокогнитивен инструмент	когнитивни показатели	
	по-висок резултат = по-добро изпълнение	по-висок резултат = по-лошо изпълнение
Заучава-не на 10 думи по Лурия	$N_1^{\wedge}$, $N_2^{\wedge}$, $N_3^{\wedge}$, $N_4^{\wedge}$, $N_5^{\wedge}$, $N_6^{\wedge}$, $N_7^{\wedge}$, $У_{ф.ср}$%, $У_{реп}$%, $У_{рет}$%, $У_{ф.макс}$, $У_{в.ср}$	
SCWT		T_3-T_2
TMT-A/B		TMT-A, TMT-B
DB	db	
тест за фонетична вербална плавност	$N_{общо}^{\wedge\wedge}$	
BCT	PROD, COR, AC, B	M_{com}, M_{om}
DSST	S_{cor}	

Таблица 4.7. Корелация между HAM-D/YMRS и неврокогнитивните показатели.

Показател	Spearman's rho/R^2							
	ЗК		ПР		Е		М/СЕ	
	HAM-D	YMRS	HAM-D	YMRS	HAM-D	YMRS	HAM-D	YMRS
$У_{реп}$ %	0,133	0,009	-0,085	-0,084	0,012	-0,132	0,265	-0,198
$У_{в.ср}$ %	0,027	-0,115	-0,251	-0,18	-0,033	-0,144	0,276	-0,202
T_3 - T_2	-0,078	-0,057	-0,116	-0,067	0,102	**0,387*/ 0,149**	**-0,369* /0,136**	0,219
TMT-A	-0,09	-0,192	-0,228	0,086	-0,053	0,066	0,111	-0,073
Db	**0,486*/ 0,236**	0,34	**-0,412* /0,169**	-0,254	-0,088	0,159	0,267	0,112
B	-0,001	0,065	-0,18	0,218	-0,121	-0,37	0,117	-0,096
S_{cor}	0,101	0	**0,416*/ 0,173**	0,11	-0,239	-0,109	0,264	-0,142

"*" – $p < 0,05$; R^2 е демонстрирано само за значимите корелации.

Според получените резултати в групата ЗК оценката на YMRS не корелираше с нито един от показателите. Оценката по HAM-D демонстрира позитивна корелация с показателя за работна памет [$r_s(24) = 0,486$] (Табл. 4.6.; Табл. 4.7).

Корелациите, открити в група ПР, също бяха само с оценката по скалата за оценка на депресивни симптоми. Сред тях отново попадна оценката на DB, която обаче показа негативна корелация с HAM-D [$r_s(26) = -0,412$]. Бе регистрирана и позитивна корелация с броят символи, попълнени в рамките на DSST – показател за скоростта на обработка на информацията [$r_s(26) = 0,416$] (Табл. 4.6; Табл. 4.7).

В група Е, противоположно на описаното при първите две групи, не се установиха корелации между нито една от тестваните променливи и оценката по HAM-D. Тази група, обаче, беше единствената, в която се установи асоциация с оценката по YMRS. Корелацията беше една-единствена, позитивна, с показателя за селективно внимание и контрол върху инхибицията [$r_s(28) = 0,387$] (Табл. 4.6; Табл. 4.7).

В групата М/СЕ също се откри само една корелация и тя бе с оценката по HAM-D. Тази корелация също както и в група Е беше с показателя за селективно внимание и контрол върху инхибицията, но за разлика от Е беше негативна [$r_s(30) = -0,369$]. В тази

група подобно на групи ЗК и ПР корелации с YMRS не се установиха за нито една от когнитивните променливи (Табл. 4.6; Табл. 4.7).

Всички установени корелации бяха слаби: по абсолютна стойност r_s се движеше в диапазона между 0,369 и 0,486, което съответства на споделена вариабилност между изследваните променливи (HAM-D/YMRS и съответен когнитивен показател) от 14,6% и 23,9% (Табл. 4.7).

4.2.2. Контрол за HAM-D и YMRS и междугрупови сравнения

Горният раздел, описващ наличието на корелация между оценките по двете скали за оценка на афективни симптоми и когнитивните променливи, всъщност информира за наличието на взаимовръзка между тези показатели. За да изолираме изпълнението на участниците от влиянието на афективните симптоми, проведохме двукратна ANCOVA с независим фактор „група“ (и за двете) и зависими променливи – показателите, за които установихме корелация чрез гореописания метод. Останалите показатели не бяха включени в този анализ поради очевидното отсъствие на взаимовръзка (чието влияние да се изолира) с афективните симптоми. В първия анализ зависимите променливи бяха тези, демонстрирали корелация с оценката по HAM-D (с изключение на показалите корелация едновременно и с двете скали), а ковариат беше оценката по HAM-D. Вторият анализ беше абсолютно аналогичен, но с два ковариата – оценките по HAM-D и YMRS и зависими променливи – онези, показали корелация едновременно и с двете скали, тъй като от корелацията ставаше ясно, че и двата вида афективни симптоми влияят върху тях [единствено показателя T_3-T_2 (Табл. 4.7)]. Тъй като YMRS не корелираше самостоятелно с нито една променлива, тя не беше включена като ковариат в отделна ANCOVA.

Таблица 4.8. Значими междугрупови разлики след контрол за депресивни и/или манийни симптоми.

					ANCOVA			Tukey post hoc
Показател	**Група**	**Mean**	**95%CI**		**F**	**dfs**	**p**	
T_3-T_2	ЗК	31,68	13,92	49,43	1,94 F	3; 103	0,127	N/A
	ПР	46,97	29,89	64,05				
	Е	52,67	38,47	66,87				
	М/СЕ	67,43	39,07	95,78				
db	ЗК	3,65	3,12	4,17	3,97 F	3; 103	0,01	ЗК>Е,

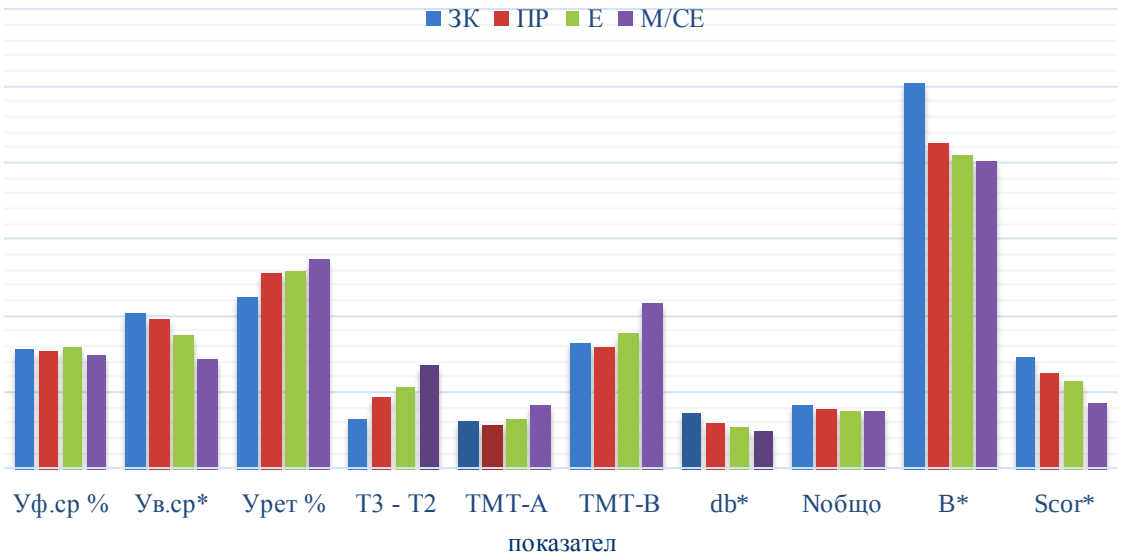
	ПР	2,98	2,47	3,48				ЗК>М/СЕ
	Е	2,65	2,17	3,12				
	М/СЕ	2,39	1,88	2,9				
S_{cor}	ЗК	72,41	66,03	78,78	13,52 F	3; 103	<0,001	ЗК>ПР, ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>Е, ПР>М/СЕ, Е>М/СЕ
	ПР	62,8	56,72	68,89				
	Е	56,47	50,77	62,18				
	М/СЕ	42,87	36,73	49,02				

Контролът за депресивни симптоми доведе до минимални изменения в междугруповото разпределение на първоначално установените значими разлики на изследваните в анализа показатели. То се състои в появата на статистическа разлика между ПР и Е на показателя за скорост на обработка на информацията от DSST, която липсваше в базовите сравнения. Така се оказа, че изпълнението на този показател разграничава всеки две групи помежду им, като по качеството на изпълнението им те бяха подредени ЗК > ПР > Е > М/СЕ. Показателят за работна памет запази статистическата си значимост, както и междугруповото разпределение на значимите разлики и след контролът за депресивни симптоми. Повиши се само статистическата значимост на установените разлики. Подреждането на групите според изпълнението им на този показател е както и на горния: ЗК > ПР > Е > М/СЕ (Табл. 4.8).

ANCOVA, изпълнена едновременно с два ковариата – HAM-D и YMRS, не демонстрира статистически значими разлики между групите на единствената сравнявана променлива.

Така, след взимане под внимание на влиянието на афективните симптоми се очертаха следните окончателни статистически значими междугрупови разлики: репродукция – ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>М/СЕ, Е>М/СЕ; работна памет – ЗК>Е, ЗК>М/СЕ; устойчивост на вниманието – ЗК>ПР, ЗК>Е, ЗК>М/СЕ; скорост на обработка на информацията – ЗК>ПР, ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>Е, ПР>М/СЕ, Е>М/СЕ (Фиг. 4.9). Видно е, че всяка от двете групи пациенти се отличава ясно от група ЗК по изброените показатели, докато за група ПР това важи само за последните два – устойчивост на вниманието и скорост на обработка на информацията, с което те изпълняват критериите за ендофенотипен маркер на разстройството.

Фигура 4.9. Окончателно представяне на групите на изследваните променливи



*- Показател, в който е установена статистически значима разлика

4.2.3. Размер на ефекта

За всяка от описаните по-горе междугрупови разлики бе определен размера на ефекта. Сред получените стойности доминират тези в диапазона на голям и умерен размер. Една-единствена разлика бе с малък размер на ефекта – тази между ПР и Е на показателя за скорост на обработка на информацията. Разликата между ЗК и ПР на същия показател бе с умерен размер на ефекта, а останалите четири междугрупови разлики бяха големи по размер. Двете междугрупови разлики на показателя за работна памет бяха умерена между ЗК и Е и голяма между ЗК и М/СЕ по размера на ефекта си (Табл. 4.9.).

Таблица 4.9. Размер на ефекта на установените след корекцията за афективни симптоми статистически значими разлики.

Показател	effect sizes (Cohen's d)					
	ЗК-ПР	ЗК-Е	ЗК-М/СЕ	ПР-Е	ПР-М/СЕ	Е-М/СЕ
db	0,510	**0,737**	**0,799**	0,220	0,311	0,105
S_{cor}	**0,612**	**1,029**	**0,804**	**0,41**	**1,221**	**0,844**

4.3. Когнитивни показатели – клинична значимост

Както стана ясно от обзорната част на настоящата разработка, при пациентите с БАР, се установяват нарушения в широк набор от познавателни функции независимо от фазата на заболяването в момента на изследването. Мнозинството автори, обаче, съдят за наличието или отсъствието на нарушение по наличието или отсъствието на статистически значима разлика в изпълнението между тестваните групи. Всъщност, това само ни показва, че представянето на някоя/и от групите на даден тест се различава от представянето на друга/други с по-висока от случайната вероятност без да ни информира колко участници от всяка сравнявана група демонстрира дефектно изпълнение. Възможно е както повечето ИЛ от дадена група да се справят по съществено различен начин от другата сравнявана група, така и статистическата разлика да се дължи на голямо отклонение в изпълнението на малък брой ИЛ, като във втория случай установеното отклонение не би било представително за групата и би попречило на генерализацията на извлечените от получените резултати заключения. Определянето на размера на ефекта привнася допълнителна ценна информация, но и той не е достатъчен за съставяне на обосновано становище относно предсатвителността на получения резултат за изследваната популация. Ето защо следващата стъпка, която предприехме в усилията си да анализираме набраните данни, бе да направим опит за обективна преценка каква част от ИЛ във всяка от групите демонстрира отклонение спрямо нормата. С тази цел приехме изпълнението на ЗК за „норма“. Граница на отклонение дефинирахме като изпълнение под 5 ‰ или 2 СО под изпълнението на ЗК. Тази гранична стойност е твърде консервативна и изключва от анализа участниците с по-леки нарушения [117, 190]. На тази основа изчислихме процента участници във всяка от четирите групи, които попадат в областта на отклонение за поне един (кой да е) когнитивен показател. Резултантните стойности, получени след контрол за афективни симптоми не отразяват адекватно клиничната реалност. Твърде рядко събитие е да се постигне пълно синдромно възстановяване със снижаване на психопатологичните симптоми до пренебрежимо ниско ниво или дори до пълно отсъствие. В обичайната клинична действителност голяма част от пациентите с БАР се представят с различни комбинации от вариабилни по изразеност остатъчни афективни симптоми, които дооформят и цялостния индивидуален когнитивен профил. Когато става въпрос за клиничната важност на отклоненията, според нас се подразбира, че е необходимо изчисленията да се извършват върху неконтролираните данни, тъй като те са набрани от пациенти, срещани в ежедневната клинична практика. Самите

познавателни функции, които изследвахме в този анализ, бяха съобразени с величината на статистически значимите разлики (и не толкова с размера на ефекта им), получени при анализа на суровите данни, както и с функцията, която представляват. Постарахме се да включим в анализа поне по една променлива за всяка когнитивна функция и тест с най-демонстративни разлики, като добавихме и две от променливите с ясна тенденция към статистическа значимост (TMT-B и успеваемост на ретенцията) поради важността им за функционирането. Данните са представени в пълнота в Табл. 4.10, Табл. 4.11, Табл. 4.12 и Табл. 4.13.

Таблица 4.10. Нормализирани когнитивни показатели и граница на нарушение, съобразно избраната дефиниция (‰/СО).

показател	‰	СО	стойност
$У_{в.ср}$	-	2	≤ 66
$У_{рет}$ %	5	-	< 88,5
$Т_3$ - $Т_2$	-	2	> 67
TMT-A	-	2	> 56
TMT-B	-	2	> 158
db	5	-	< 2
B	-	2	≤ 14
S_{cor}	-	2	≤ 42

Таблица 4.11. Дял на ИЛ от всяка от четирите групи без и с нарушение в поне един когнитивен показател.

нарушение	ЗК		ПР		Е		М/СЕ		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
в нито 1 показател	17	70,8	16	61,5	12	42,9	6	20,7	
в поне 1 показател	7	29,2	10	38,5	16	57,1	23	79,3	**0,001**
общо	24	100,0	26	100,0	28	100,0	29	100,0	

$\chi^2(3) = 15,9$

Процентът на участниците, които не изпитват затруднения в нито една област на познавателните функции, намалява прогресивно от ЗК към М/СЕ, като едва $^1/_5$ от последните функционират сравнимо с хората без психично разстройство, т.е. на популационното ниво. Останалите близо 80% от пациентите в маниен или смесен епизод изпитват затруднения в поне някои познавателни процеси. С резолюцията на

епизода настъпва поне частично възстановяване (подобряване на функционирането или пълно възстановяване в някои, но не във всички функции), тъй като процентът на пациентите в еутимия с когнитивни отклонения е значително по-малък – почти половината от тях функционират безпроблемно. Родствениците им се справят още по-добре, като близо $^2/_3$ от групата демонстрират задоволително функциониране, но и те не достигат нивото на контролите, най-голям процент от които се справят в границите на незасегната в нито една област когнитивна дейност. Дяловете на ИЛ в четирите групи, които не/изпитват когнитивни затруднения обуславят наличието на значими междугрупови разлики – χ^2 (3) = 17,1, p = 0,001.

Същевременно, както е видно от следващата таблица – Табл. 4.12, процентът ЗК и ПР с нарушения се разпредели между отклонения в един и повече от един показател с голямо преобладаване на първото. При ЗК от установените общо 30% с нарушение едва 4% изпитваха затруднения в повече от една функция, а съотношението между нарушение в една спрямо повече от една функция бе 6:1. При ПР то бе малко над 2:1, а в групата Е бе редуцира още повече и достигна 1.6:1, за да се обърне при М/СЕ – 0,35:1 (58,6% от ИЛ в тази група бяха с множество засегнати когнитивни домени). Едва по $^1/_5$ от М/СЕ и ПР функционираха в диапазона, регистриран при ЗК. По време на еутимия, 43% от ИЛ функционираха на нивото на здравите, повече от $^1/_3$ бяха затруднени в единични функции, а над 20% изявяваха по-разпространен когнитивен дефицит. И тук наличните междугрупови разлики бяха с висока статистическа значимост (p < 0,001).

Таблица 4.12. Дял на ИЛ от всяка от четирите групи без и с нарушение в един и повече от един когнитивен показател.

нарушение	ЗК		ПР		Е		М/СЕ		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
в нито 1 показател	17	70,8	16	61,5	12	42,9	6	20,7	**<0,001**
в 1 показател	6	25,0	7	26,9	10	35,7	6	20,7	
в > 1 показател	1	4,2	3	11,5	6	21,4	19	58,6	
общо	24	100,0	26	100,0	28	100,0	29	100,0	

χ^2 (6) = 28.7

По отношение на отделните засегнати функции (Табл. 4.13) ЗК и ПР се откроиха с най-висок процент когнитивно съхранени по съответния показател ИЛ, като ЗК се

представяха по-добре от ПР по показателите T_3-T_2, db, B, а ПР превъзхождаха ЗК по $У_{в.ср.}$, $У_{рет}$, TMT-A/B). И в двете групи нямаше членове с нарушение по показателя S_{cor}.

Таблица 4.13. Дял на ИЛ от всяка от четирите групи без и с нарушение във всеки от тестваните показатели.

показател		ЗК		ПР		Е		М/СЕ		Общо		p
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
$У_{в.ср}$	без	22	91,7	24	92,3	24	85,7	17	56,7	87	80,6	**0,003**
	С	2	8,3	2	7,7	4	14,3	13	43,3	21	19,4	
$У_{рет}$ %	без	23	95,8	25	96,2	28	100,0	28	93,3	104	96,3	n/a
	С	1	4,2	1	3,8	0	0,0	2	6,7	4	3,7	
T_3 - T_2	без	24	100,0	22	84,6	25	89,3	22	73,3	93	86,1	**0,032**
	С	0	0,0	4	15,4	3	10,7	8	26,7	15	13,9	
TMT-A	без	23	95,8	26	100,0	26	92,9	24	80,0	99	91,7	**0,043**
	С	1	4,2	0	0,0	2	7,1	6	20,0	9	8,3	
TMT-B	без	22	91,7	25	96,2	27	96,4	24	80,0	98	90,7	0,159
	С	2	8,3	1	3,8	1	3,6	6	20,0	10	9,3	
Db	без	22	91,7	23	88,5	21	75,0	25	83,3	91	84,3	0,411
	С	2	8,3	3	11,5	7	25,0	5	16,7	17	15,7	
B	без	24	100,0	24	92,3	24	85,7	22	75,9	94	87,9	**0,043**
	С	0	0,0	2	7,7	4	14,3	7	24,1	13	12,1	
S_{cor}	без	24	100,0	26	100,0	22	78,6	14	46,7	86	79,6	**<0,001**
	с	0	0,0	0	0,0	6	21,4	16	53,3	22	20,4	

В общи линии това са и домените (с изключение на $У_{рет}$ и работна памет вместо TMT-A) с най-разпространените дефицити при ЗК – по 8,3% от ИЛ в групата – най-високият процент на дефицитни по кой да е показател ЗК. Те същевременно демонстрират напълно съхранено функциониране на абсолютно всички лица от групата в най-голям брой познавателни области, в две от които надминават ПР (устойчивост към интерференция и устойчивост на вниманието), а в третата се изравняват с тях (скорост на обработка на информацията, отчетена посредством DSST).

ПР, както вече беше споменато, надминават по процент лица с нарушение ЗК в 4 от $8^{-те}$ когнитивни показателя, а в $5^{-ти}$ се справят наравно с тях – с 0% лица с дефицит. Области на най-голям брой засегнати лица сред тях също се различава, като изглежда най-често нарушение се явява в контролът върху инхибиторните процеси, следван от

работна памет – и двата с над 10% от участниците в групата, демонстриращи отклонения.

В групата на Е моделът на разпространение на нарушенията по домени е в известен смисъл неустойчив и непостоянен. Като цяло процентът засегнати лица се движи между този на ПР и М/СЕ ($У_{в.ср}$, ТМТ-А, db, В, DSST), но с налични, в някои случаи значителни и в известен смисъл изненадващи изключения. Така например, на показателя за Урет нито един участник от групата не се справя под нормата, което определя изпълнението на групата като по-добро от това и на ЗК, и на ПР (това е всъщност единствения домен, в който 100% от ИЛ в групата функционират на максимално добро ниво). Същото важи и за изпълнението на Е на ТМТ-В, в което по процента членове на групата без нарушение Е превъзхождат и родствениците си и нормативната група. Още един домен, в който затрудненията сред еутимните очевидно не са чести или поне дотолкова, доколкото да са по-рядки, отколкото при ПР (но не и при ЗК) е контролът върху инхибиторните процеси. За сметка на описаното дотук в сравнителен план отлично представяне на Е, групата очевидно изпитва сериозни затруднения в работната памет, показателят на която демонстрира отклонения при ¼ от групата, което надвишава процента за този показател на всички останали групи, вкл. М/СЕ. Погледнато вътре в групата и изолирано от изпълнението на останалите сред най-разпространението отклонения сред Е попадат тези в работната памет и скоростта на обработка на информацията, отчетена посредством DSST. Не толкова, но все още често засегнати са и репродукция, устойчивост на вниманието и устойчивост към интерференция. Единични случаи на нарушения се установяват в изпълнението и на двете части на ТМТ, а незасегната остава ретенцията.

Пациентите по време на маниен епизод очевидно са най-често засегнати от познавателен дефицит предвид това, че в тяхната група са най-високите проценти индивиди с непълноценно функциониране за всеки от показателите с единствено изключение за домена на работната памет, в който най-голям брой (и процент) засегнати се отнасят към групата на Е. Процентът на засегнатите варира в широки граници, като в най-високата си стойност засяга повече от половината от участниците в групата (психомоторна скорост по DSST). Разпространен сред пациентите в екзацербация дефицит се открива и в един от показателите на паметта – репродукция, която се оказва нарушена при близо половината от извадката. Малко по-ограничени, но все пак най-изразени от всички групи непълноценности се откриват и по отношение на показателя за устойчиовст към интерференция, устойчивост на вниманието и в

понижаваща степен – изпълнението и на двете части на ТМТ, и работна памет, но най-ниският процент засегнати ангажира домена на паметта в лицето на ретенцията – дефицит в тази област изпитват само двама пациента, които се равняват на под 7% от групата.

Подреждането на групите според отн. дял ИЛ с нарушение във всеки от домените бе както следва[2]: $У_{в.ср}$: ПР > ЗК > Е > М/СЕ; $У_{рет}$: Е > ПР > ЗК > М/СЕ; $Т_3$-$Т_2$: ЗК > Е > ПР > М/СЕ; ТМТ-А: ПР > ЗК > Е > М/СЕ; ТМТ-В: Е > ПР > ЗК > М/СЕ; db: ЗК > ПР > М/СЕ > Е; В: ЗК > ПР > Е > М/СЕ; S_{cor}: ЗК = ПР > Е > М/СЕ.

4.4. Когнитивни показатели и ниво на функциониране – корелация с GAF

Накрая, за да оценим въздействието, което описаните дотук нарушения оказват върху функционирането на пациентите, корелирахме оценката по GAF с някои от изследваните неконтролирани показатели. Подборът на въпросните променливи беше мотивиран от вече изброените в раздел 5 съображения за постигане на максимално доближаване до клиничната действителност. Използвахме показатели, при които бяхме регистрирали значими междугрупови разлики при post hoc сравнението на суровите данни, като се постарахме да включим представител на всеки когнитивен домен (Табл. 4.14).

Таблица 4.14. Корелация между оценката по GAF и подбрани когнитивни показатели

	група	статистика	$У_{в.ср.}$	$Т_3$-$Т_2$	ТМТ-А	db	В	S_{cor}
GAF	Е	r_s	0,072	-0,268	-0,253	0,210	0,444	0,360
		p	0,717	0,169	0,195	0,961	**0,018**	0,060
		N	28	28	28	28	28	28
	М/СЕ	r_s	0,313	-0,476	-0,407	-0,297	0,365	0,371
		p	0,092	**0,008**	**0,025**	0,111	0,052	**0,044**
		N	30	30	30	30	29	30

r_s – Spearman's rho

[2] „>“ обозначава по-висок % лица със запазено функциониране по съответния показател.

Нивото на функциониране, отразено от скалата GAF действително демонстрира взаимовръзка с някои от когнитивните показатели, различни по време на и извън афективен епизод. За еутимните пациенти решаваща за функционирането се оказва устойчивостта на вниманието [$r_s(28) = 0,444$, $p = 0,018$], докато при тези в маниен или смесен епизод най-изразена асоциация с него демонстрират устойчивостта към интерференция и двата теста за изследване на скоростта на обработка на информацията [T_3-T_2: $r_s(30) = -0,476$, $p = 0,008$; TMT-A: $r_s(30) = -0,407$, $p = 0,025$; DSST: $r_s(30) = 0,371$, $p = 0,044$]. Всяка от споменатите корелации е статистически значима и при всичките, позитивните се асоциират с по-високо ниво на функциониране при по-добър резултат на съответния показател, а негативните – с по-ниско ниво при по-слаб резултат, съотв. Всичките споменати значими корелации обаче са и малки по сила – r_s не надвишава 0,476. Макар и най-силна от всички тази негативната корелацията между контрола върху инхибицията и GAF наблюдавана в групата M/CE обяснява едва 22% от споделената вариация в двата показателя ($R^2 = 0,226$). Най-слаба от своя страна е асоциацията между GAF и скоростта на обработка на информацията (DSST), чието вариране обяснява едва 14% от вариацията на GAF ($R^2 = 0,138$) (Табл. 4.15).

Таблица 4.15. Статистически значимите корелации между GAF и съответните когнитивни променливи: Spearman's rho и R^2 (coefficient of determination).

	Статистика	T_3-T_2	TMT-A	B	S_{cor}
GAF	r_s	-0,476	-0,407	0,444	0,371
	R^2	0,226	0,166	0,197	0,138

VI. ОБСЪЖДАНЕ

1. Основни демографски данни

Най-младият участник беше на 18 г, а най-възрастният – на 65 г., а средната възраст не показва междугрупови статистически значими разлики. Във всяка от групите преобладават жените – най-малко (58%) при ЗК и най-много (83%) при М/СЕ. Половото разпределение е също статистически сравнимо между четирите групи. В това проучване образованието е използвано като мярка за преморбиден интелект и по тази причина предварително бяха положени целенасочени усилия ИЛ в отделните групи да не се различават статистически по този индекс. Във всички групи преобладават участници с по-високо от гимназиално образование и по този показател няма статистически значима разлика между групите. (Едно-единствено ИЛ от група М/СЕ беше прекратило обучението си след получаване на основно образование.) Значими междугрупови разлики няма и в семейния и професионалния статус на участниците. Фамилната обремененост с БАР е изключващ критерий за групата ЗК и основен включващ критерий за групата ПР, поради което тези две групи бяха изключени от междугрупово сравнение по този индекс, а останалите две групи - Е и М/СЕ - са статистически неотличими една от друга в този аспект. Предвид липсата на статистически разлики в изброените променливи приемаме за малко вероятно някоя от тях да оказва влияние върху по-нататъшните сравнения и не сме провеждали контрол на резултатите в този аспект.

2. Основни характеристики на хода на болестта

Като основни характеристики на хода/тежестта на болестта в това проучване се регистрираха възрастта на ИЛ при изявата на първия болестен епизод; продължителността на боледуването до момента на изследването; броят на депресивните и манийните епизоди; наличието на психотични симптоми по време на афективен епизод и броят на психотичните депресивни, респ. манийни епизоди.

За съжаление, ретроспективния характер на набиране на тези данни може основателно да поражда съмнения в тяхната достоверност [157]. Пациенти с продължителен ход на болестта и с множество афективни епизоди изпитват разбираеми затруднения да прецизират точния им брой [147]. Те често не отчитат правилно и коректната от клинично гледище полярност на даден епизод - било поради присъщия

им паметов дефицит (доказан и в това проучване), било поради характерните за тях девиации в припомнянето, съответстващи на актуалния афективен полюс [115]. За непълноценно критичните не винаги е лесно и да оценят наличието на психотични симптоми в рамките на преживени болестни епизоди. Първият афективен епизод (особено ако не е тежко изразен, предизвикващ търсене на лекарска помощ, хоспитализация и временна или трайна инвалидизация) също може да остане нерегистриран в съзнанието на пациента като такъв и началото на болестта да се постави от него в по-късен времеви момент при изява на пореден епизод, свързан с достатъчна тежест, за да бъде запомнен сам по себе си или свързан с клинично внимание, което също е запомнящ се факт [90]. При погрешно определяне на дебюта, разбира се автоматично следва погрешно изчисление за продължителността на болестта. По тези причини изброените променливи бяха само регистрирани и сравнени, но не е търсена нито асоциация, нито възможен ефект на коя да е от тях върху когнитивните показатели. При такова отн. повърхностно сравнение се оказа, че възрастта при дебюта е по-късна, а продължителността на боледуване по-кратка в група Е спрямо група М/СЕ. В преобладаващия дял и от двете групи болестта се бе изявила с депресивен епизод, а при малко повече от половината от участниците във всяка началото е било плавно.

3. Основни данни за клиничното състояние

Според данните за централна тенденция и сравнението на оценките по HAM-D и YMRS в група Е резидуалните афективни симптоми са минимално изразени, но въпреки това статистически значимо по-високи, отколкото в „здравите“ групи. Същите данни, определят тежестта на манийния епизод в съответната група като умерена, макар в нея да бяха включени пациенти както с минимално, така и с тежко изразени симптоми. Според оценката по GAF всички ИЛ в групи ЗК и ПР функционират пълноценно, сред еутимните пациенти има и такива с известни затруднения във функционирането, докато при манийните те преобладават, като при някои нарушенията са инвалидизиращи.

4. Когнитивни показатели

4.1. Памет – ЗДДЛ

Тестът за заучаване на 10 думи на Лурия, подобно на по-широко използваните в западната литература CVLT, RAVLT, дава възможност за диференцирана оценка на състоянието на компонентите на вербалната памет: процесите заучаване, фиксация, ретенция и репродукция. Използването му предоставя възможността за оценка на нов инструмент за преценка на състоянието на паметта в тази популация. Въпреки задълбоченото литературно дирене, не открихме изследване при пациенти с БАР, в което да е било използвано. В настоящото проучване прилагането му при групите ИЛ демонстрира редица отклонения спрямо ЗК, които са показателни за нарушения в поне някои паметови процеси. Средният брой възпроизведени от ИЛ думи при всеки от първоначалните 5 прочитания на тестовия набор се използва за оценка на няколко паметови параметра – от една страна участва в изчисляването на два индекса, даващи представа за интактността на фиксацията, а от друга - служи за построяване на т.нар. крива на запаметяване, която разкрива състоянието на процеса на заучаване. Манийните пациенти не се отличават в изпълнението си от ЗК по нито един от изброените 5 показателя (брой думи). При всяко от тези пет повторения пациентите действително възпроизвежат по-малко думи от контролната група, но не до степен на статистическа значимост. Междугруповата разлика в броя възпроизвеждани думи беше относително постоянна с напредване на поредността на прочитанията. Освен това, при всеки последващ прочит, пациентите възпроизвеждаха повече думи от предходния. Това придава характерен вид на тяхната крива на запаметяване: тя е ясно отделена от плавно възходящата крива на ЗК, но остава успоредна на нея. Подобен модел е типичен за индивиди без затруднения в заучаването на нов, непознат материал. Липсата на отлика от изпълнението на ЗК се потвърди и от проведения анализ (ANOVA с повтарящи се измервания), който не демонстрира статистически значима интеракция група/прочит и това още веднъж потвърждава сходството в изпълнението на двете групи. Тези данни ни дават солидна увереност, че пациентите с БАР по време на маниен или смесен епизод не изпитват значителни нарушения в заучаването на информация. Статистически значима разлика между ЗК и М/СЕ не се установява и при сравняването на производните индекси на фиксация. Обяснение може да се търси освен в липсата на статистически значима отлика в изпълнението на първите 5 условия на задачата, които участват в изчисляването на индексите (вж. Глава 5.2.1.) още и в

споменатата липса на растящо влошаване на изпълнението при манийните пациенти. Така или иначе, описаните резултати сочат съхранена фиксация по време на мания. Това обаче не важи за показателите, които представят останалите паметови процеси – ретенция и репродукция. Броят думи, възпроизведен след час разсейващи занимания, участва в изчисляването на два индекса, които оценяват процеса на извличане на информация от паметта – успеваемост на репродукция и средна успеваемост на възпроизвеждане, а също и в изчисляването на индекса за оценка на процеса на съхраняване на придобитата информация в паметта – успеваемост на ретенция (вж. Глава 5.2.1.). Вторият показател, който участва в пресмятането на състоянието на съхраняване на придобита информация е броят думи, възпроизведени след „подсказване“ под формата на поредно, шесто прочитане на думите с последващо възпроизвеждане непосредствено след спонтанното им припомняне след час. И двата показателя демонстрират статистически значима разлика между групите ЗК и М/СЕ. Същото важи за двата индекса на репродукцията, но не и за индекса на ретенция. Ето защо можем да заключим, че при манийните пациенти репродукцията е дефинитивно нарушена, но ретенцията функционира интактно. В обобщение, получените данни позволяват да се приеме, че сред пациенти с БАР в маниен епизод процесите на заучаване, фиксация и ретенция са незасегнати, а репродукцията е увредена.

Еутимните пациенти също демонстрират редица отлики в изпълнението си спрямо ЗК, като същевременно по представянето си много наподобяват групата М/СЕ. Също както тях те не се отличават статистически от ЗК по броя възпроизведени думи при първите 5 повторения. Много сходна на тяхната изглежда и кривата им на запаметяване. Нейният ход може също да се опише като плавно движещ се нагоре с напредване на задачата. За разлика от изпълнението на М/СЕ обаче, линията на Е не само не се отделя от тази на ЗК, а почти напълно се припокрива с нея. Това се дължи на изключително близките средни стойности, получени при изпълненията на ЗК и Е и свидетелства за напълно интактен процес на заучаване. Тук е мястото да се отбележи и че въпреки липсата на статистически разлики между изпълненията на трите групи (ЗК, Е, М/СЕ) средните стойности на петте показателя за заучаване и кривите им на запаметяване ясно показват наличие на спад в изпълнението на пациентите в маниен епизод и пълното му възстановяване до нивото на ЗК в еутимия, макар описаният спад да не може да се охарактеризира като изразено нарушение. Предвид гореописаното, логично е да се очаква и отсъствие на междугрупова разлика в индексите за фиксация и

тя действително не се открива при никоя двойка групи (ЗК, Е, М/СЕ). Тази находка отхвърля наличието на дефицит във фиксацията при еутимни биполярни пациенти.

Както при М/СЕ, така и при Е не се регистрира нарушение в ретенцията, представена чрез показателя успеваемост, но се открива дефицит в репродукцията, изразена чрез описаните показатели. Те отличават статистически Е и от М/СЕ. Всъщност, изпълненията на Е и М/СЕ при сравняването им със ЗК бяха идентични на всички паметови показатели с изключение на един – броят думи възпроизведени след час при подсказване, на който разлика между Е и ЗК отсъства. Следователно, паметовите процеси като цяло функционират сходно по време на маниен епизод и в еутимия, но регистрираните нарушения в репродукцията са по-слабо изразени при Е. Явно, статутът на болен е свързан с непълноценност в извличането на информация от паметта, която се задълбочава в мания и се подобрява, но не се възстановява напълно при отзвучаването на епизода.

Първостепенните родственици на пациентите не демонстрират никакви отклонения в изпълнението си. То е статистически напълно неотличимо от това на контролите, а абсолютните стойности на показателите за двете групи са много близки, някои дори припокриващи се. Както се подразбира от това, ПР се отличават от М/СЕ и по двата индекса за възпроизвеждане, което говори за пълната съхраненост на паметовите функции в тази популация изследвани лица.

В нито една от групите наличните афективни симптоми не корелират с кой да е от индексите, демонстрирали нарушение. Дефицтитът е налице независимо от резидуалните афективни симптоми в еутимия и от тежестта на манийния епизод. Това ни дава основание да го разглеждаме като наистина трайна, присъща за БАР характеристика. Освен това този дефицит е значително изразен - изчисленият размер на ефекта е умерен или голям.

Описаните дотук резултати отразяват статистическата обработка на средните групови стойности. Във всяка група, има индивиди, които функционират в двете крайности на съответните разглеждани променливи – с липсващ и с тежко изразен дефицит. Възможно е следователно макар да липсват статистически разлики между групите, във всяка от тях да има лица, които се справят незадоволително и в този смисъл дефицитно по сравнявания показател. Ако техният брой е голям, той добива клинична значимост, тъй като налага съобразяване в клиничната практика. За да хвърлим светлина и върху този въпрос проведохме анализ на клиничната значимост на подбран набор от показатели, като приехме изпълнението на ЗК за норма, а резултат,

попадащ отвъд 5‰ респ. 2СО извън нея за дефицит. Прилагайки този метод за един от индексите на репродукция открихме, че описаното нарушение се забелязва при 1/6 от пациентите в еутимия и почти половината – 43,3%, от тези в мания. Разгледани в съвкупност, данните за статистическа значимост, РЕ и клинична значимост подчертават изразеността и разпространеността на нарушението в репродукцията. Изглежда по-голямата част от афективно стабилните пациенти се справят с извличането на информация от паметта си добре - на нивото на индивиди от популацията без психична болест. Същевременно, една немалка част от тях изпитват затруднения в тази област, изразени в достатъчна степен, за да се обоснове наличната значима разлика със ЗК с умерен РЕ. Нарастването на отн. дял засегнати от 14% в Е до 43% в М/СЕ пък демонстрира ясно задълбочаването на нарушенията, свързано с разгръщането на епизод. Анализ на клиничната значимост проведохме и за успеваемост на ретенцията. Известна е и голямата важност на паметта за общото ниво на функциониране на пациентите [145]. По тези причини решихме да проверим каква част от тях изпитват затруднения (спрямо популационната норма) и в ретенцията. Резултатите от този анализ само подкрепиха горното заключение за отсъствие на нарушение в този поддомен на паметта като цяло – нито един от еутимните и само 7% от манийните пациенти се оказаха затруднени в съхраняването на информация за продължителен период от време.

Почти универсално е прието, че паметта е сред значително нарушените когнитивни домени при пациенти с БАР независимо от етапа на болестта (първи или последващ епизод) [58, 128, 185], спецификите (с/без психотични симптоми) [32, 181], лечението [30], полярността (депресия/мания/еутимия) [30, 42, 122, 145, 220, 239], а понеже редица проучвания демонстрират нарушение и при родствениците на пациенти [22, 148, 177, 183], паметта е предложена като подходящ ендофенотипен маркер на разстройството [223]. Нашите резултати също показват нарушение в паметта, но тясно фокусирано – засегната е единствено репродукцията на предварително съхранена в паметта информация и то - само в групите с БАР. Според получените от нас данни не страда нито заучаването, нито фиксацията, нито консолидацията. Този извод е в явно противоречие с повечето публикации по темата [122, 155, 185]. Предвид това несъответствие с литературните данни (по отношение и на фиксация, и на ретенция, и на заучаване), едва ли е смислено причините за него да се търсят в определени характеристики на изследваните от нас групи (вж. 135). По-вероятно е значение да имат психометричните характеристики на използвания от нас инструмент. ЗДДЛ, макар и

много сходен с обичайно използваните CVLT и RAVLT, се отличава от тях по редица свои свойства. Една съществена и, твърде възможно, обвързана с описаното несъответствие особеност е броя на използваните думи-стимули. Оценката на паметта със ЗДДЛ се основава върху последователното представяне и възпроизвеждане на списък от 10 думи, докато броят на думите е 16 за CVLT и 15 за RAVLT. Възможно е десетте думи от ЗДДЛ да не са достатъчни за улавяне на налични иначе нарушения във фиксация и/или ретенция и така да замъгляват потенциално присъстващ контраст между групите („ceiling effect“). Улавянето на разлики в репродукцията пък вероятно е свързано с една друга характеристика на теста – високото екзекутивно натоварване при изпълнението му. Списъците от думи, прилагани в този тип тестове, могат да бъдат изградени на два принципа: наличие на някакъв обединяващ признак между определени думи или групи от тях (както е при CVLT) и пълно отсъствие на каквото и да било сходство между думите, какъвто е случаят с RAVLT и ЗДДЛ. Вторият тип тестове са по-трудни, тъй като изискват повече усилия за изграждане на стратегии за кодиране и извличане на информация. При CVLT възможността за категоризация на думите подпомага изпълнението, тъй като дава възможност за тяхното семантично групиране още при заучаването им (такава стратегия на избор всъщност ползват индивиди без психично разстройство). RAVLT и ЗДДЛ не дават такава възможност, което натоварва повече екзекутивните функции, потвърждение за което са и обичайно малко по-ниските резултати, получавани с RAVLT, отколкото с CVLT [212]. Така, дори недостатъчно специфичен, за да улови може би леки паметови нарушения, тестът, заради екзекутивния си компонент, успява да улови такива „привидно“ паметови, но по-скоро дължащи се на екзекутивни нарушения проблеми. Подобна теория е вече формулирана и е потвърдена чрез различни методи: с контрол за екзекутивни функции на изпълнението на паметта [Thompson JM, et al, 2009 – цит. по 135] и чрез сравняване на екзекутивно повече и по-малко натоварени тестове [135]. Показано е и колко важно за последващото възпроизвеждане е да се използват организационни стратегии при заучаването [64]. Изказана е и теза за нарушение в репродукцията, а не във фиксацията на информация в паметта по време на маниен епизод [140]. Ние не сме в състояние да предложим дефинитивно решение на този проблем, тъй като подобен изследователски въпрос не е залегнал изначално в плана на предственото изследване и съответно, сред проведените от нас анализи не са търсени такива корелации и не е извършен контрол за екзекутивни функции върху изпълнението на ЗДДЛ. Не можем и да бъдем категорични в твърдението си, че регистрираните от нас разлики с литературните данни могат да

бъдат обяснени именно със „ceiling effect“, но според нас съображенията, които представяме, предоставят смислени и правдоподобни обяснени.

В съответствие с достъпната ни литература РЕ на нарушението в репродукцията е между умерен [184, 230] до голям при еутимия [20, 122] и голям при мания [42, 122].

Сред известните ни малко на брой публикации на проучвания върху клиничната значимост на нарушенията в когницията при БАР, само една представя относителния дял пациенти с дефицит по домени [225]. Това проучване, обаче, предоставя само частична възможност за сравнение с нашите резултати, тъй като е само върху еутимни биполярни пациенти. Не ни е известно някой да е проучвал разпространеността на дефицита в друга фаза на разстройството, както и при здрави родственици на биполярни пациенти (с единствено изключение за устойчивостта на вниманието при тях). Така нашите резултати за клинична значимост в М/СЕ и при ПР - както по изолирани домени, така и по брой засегнати когнитивни области - са първи в познатата ни литература.

Изследването на клиничната значимост в проучването на Thompson et al. е аналогично на нашето по подхода си: те използват средните стойности на резултатите на ЗК, за да определят една „норма“ и приемат за дефицит изпълнение с 5‰ (респ., 1,64 СО) под нейната стойност. Така 21% от тяхната група еутимни пациенти се оказват с наличен дефицит [225], което е малко повече от нашите 1,3%, но разликата може да се обясни добре чрез вече анализираните по-горе разлики в използваните тестове за вербална памет: за разлика от нас, в изследването си Thompson et al. работят с RAVLT.

В обобщение, изпълнението на изследваните групи на задачата за заучаване на 10 думи на Лурия разкрива дефицит на възпроизвеждането сред пациентите, който не се наблюдава при техните родственици. При това се оказва, че нарушението е по-леко и по-ограничено в Е, отколкото в М/СЕ, но при всички случаи е тежко изразено. Подобен дефицит не е характерен нито за заучаване, нито за фиксация, нито за ретенция, които са напълно съхранени във всички групи. Наличието на дефицит в репродукцията в двете групи пациенти сочи, че той е независим от фазата на болестта, но от друга страна липсата му при ПР го обвързва строго със статута на „болен“ и не позволява на него да се гледа като на възможен ендофенотипен белег. Високият брой засегнати пациенти обаче определя високата му клинична значимост.

4.2. Селективно внимание/контрол върху инхибицията – SCWT

Селективното внимание/инхибиторният контрол върху вниманието е първият сред основните компоненти на ЕФ, чиято функция си поставихме за цел да проучим в нашите групи пациенти и родственици на пациенти с БАР. Тестът на Stroop е един от най-често използваните неврокогнитивни инструменти за тази цел (а и въобще). Нашите резултати от приложението му демонстрират наличие на статистически значими разлики в изпълнението на всяко от условията на теста – при първите две Е и М/СЕ се отличават от ЗК, а при третото от ЗК се отличават и ПР. Същевременно, при проследяване на изпълнението на всяка от групите с напредването на задачата от условие 1 към условие 3 се забелязва характерното за теста удължаване на времето за изпълнение вътре в групата. Очевидно обаче това забавяне е диспропорционално изразено между различните групи, като нараства от ЗК към М/СЕ, където е най-голямо, обуславяйки наблюдаваните статистически разлики. Особено внимание заслужава удължаването на времето за изпълнение на условие 3 спрямо условие 2, което съответства на показателия T_3-T_2 в таблиците с резултати и е всъщност индикатор за състоянието на инхибиторните процеси. То също е най-слабо изразено при ЗК, следвани от ПР, нараства допълнително при Е, за да достигне максимум при М/СЕ. От тези резултати става ясно, че с прехода от „здраве“ през „фамилна обремененост“ към „афективно стабилен“ и до маниен пациент за участника става все по-трудно да потиска нерелевантната за изпълнението на задачата информация. Това пък определя домена на селективно внимание/контрол върху инхибиторните процеси като дефицитен и в трите изследвани групи. Следователно не би било грешно да се предположи, че той има потенциал да се превърне в еднофенотипен признак. Анализът на изпълнението на този показател продължи с търсене на асоциация между резултата на всяка от групите и регистрираните афективни симптоми. Такива открихме само в две от групите – YMRS корелираше с индекса за потискане на интерференцията в Е, а HAM-D – в М/СЕ. За да неутрализираме влиянието на афективните симптоми, включихме изследваните променливи в ANCOVA с T_3-T_2 като зависима променлива, а оценките по двете скали като ковариати. Резултатите от този анализ бяха несигнификантни, което показва, че наблюдаваните в базовото сравнение статистически разлики могат да се обяснят изцяло с наличните депресивни и манийни симптоми и без тяхното влияние групите стават практически неразличими. Така, след проведените статистически тестове се налага заключението за липса на нарушение в тази функция у коя да е изследвана група. Очевидно, селективното внимание/инхибиторният контрол не изпълнява някои от

базовите критерии за ендофенотипен маркер. Въпреки това включихме и този когнитивен домен в анализа за клинична значимост и се оказа, че при 26% от пациентите в епизод е налице отклонение с поне 2 СО спрямо приетата за „норма“ средна стойност при ЗК. Както и в случая с репродукцията, при измеримо малцинство от пациентите при резолюцията на епизода отклонението изчезва (съхранява се само при 10% от Е), т.е. при повечето ИЛ нивото на функциониране на селективното внимание/способността за контрол върху инхибицията се възстановява до популационната норма. Интерес поражда находката, че нарушението в селективното внимание се отчита при по-гоям относителен дял ПР, отколкото Е: малко над 15%. Възможно обяснение за това неочаквано явление може да се търси в метода на набиране и състава на изследваните групи: групата ПР не е съставена само от родственици на пациентите, включени в група Е. Разбира се, възможни са и други обяснения за описаното наблюдение.

Когато опитахме да сравним получените от нас резултати с тези в публикуваната вече литература се натъкнахме на известни затруднения. Действително, селективно внимание/контрол върху инхибицията са сред най-често проучваните познавателни процеси при БАР, а тестът на Stroop – сред най-често прилаганите инструменти за тази цел. Голяма част от публикациите по темата обаче страдат от редица методологични недостатъци, които ги отличават от актуалното проучване и затрудняват директно съпоставяне на резултатите. Една доста голяма пропорция от по-ранни изследвания (вкл. няколко мета-анализа) установяват нарушения с обикновено умерен РЕ сред еутимни пациенти, но без никакво съобразяване на влиянието на резидуалните афективни симптоми [20, 122, 184, 230]. При набиране на пациентската група така, че остатъчните афективни симптоми да са наистина пренебрежимо ниски, разлика със ЗК всъщност не се открива [39], а при провеждане на анализ за контрол на влиянието на налични депресивни и/или манийни симптоми липсва дефицит [140] или в най-добрия случай той е с малък към умерен РЕ [225].

Не по-малко противоречиви са и резултатите сред манийни пациенти (впрочем, получавани чрез различни методи), в т.ч. и получените от съвсем актуални мета-анализи. Едно от най-влиятелните и цитирани проучвания върху когниция при БАР I по време на всички фази на разстройството постулира наличие на дефицит в селективно внимание/контрол върху инхибицията в маниен епизод на базата на установената високостепенна статистически значима междугрупова разлика в изпълнението [145]. Авторите на това проучване обаче се въздържат от изчисляване и представяне на РЕ на

установената разлика, което затруднява преценката на благонадеждността на представените резултати. Нещо повече, без отчитане на възможното замъгляващо влияние на манийните и депресивни симптоми направените изводи следва да бъдат интерпретирани предпазливо. Всъщност, когато това влияние се отчете се оказва, че нарушения по време на мания лиспват [140]. Първият от двата известни ни скорошни мета-анализа показва наличие дефицит по време на първи епизод с умерен РЕ и липса на дефицит през последващата ремисия. Този мета-анализ обаче събира в групата „епизод“ пациенти с мания, хипомания, смесен епизод, депресия, с или без психотични симптоми, при това обединявайки в същата тази група и пациенти с БАР I и БАР II отново без да контролира за възможното влияние на налични афективни симотоми и това според нас прави достоверността на данните несигурна [128]. Вторият също се фокусира върху пациенти с първи епизод на БАР, но има преимуществото, че хомогенизира сборната си извадка само до манийни пациенти. И тук не се провежда контрол за афективния статус, но и без него нарушение сред пациентите не се открива [58]. Що се отнася до състоянието на селективното внимание/инхибиторните процеси у фамилно обременените за БАР родственици на пациентите, наличието на дефицит и при тях се поставя под въпрос от недостатъците на и без това не многото проучвания. Такъв например не е открит в две групи родственици на пациенти – едната, състояща се от първо- и второстепенни родственици съвместно, а втората от близнаци на пробандите – моно- и дизиготни съвместно [119]. Ясно е, че макар тези резултати да съответстват в крайна сметка на нашите, те би следвало да се приемат за достоверни едва след внимателна преценка. Обединяването в една група на родственици от различен порядък вероятно понижава, а може би дори неутрализира евентуално налична междугрупова разлика, тъй като е добре известно, че с отдалечаване на степента на родство рискът за БАР, а съответно и рискът за и степента на изява на когнитивни нарушения намалява. Факт е обаче и че доста по-добре издържано от методологична гледна точка проучване, фиксирано само върху високорискови родственици – потомци на пробанди, не открива нарушение в този домен на когницията [67]. Единственият известен на автора мета-анализ сред тази популация пък представя доказателства за наличие на нарушение с малък размер на ефекта при ПР, изтъквайки при това малкия брой налични и съответно анализирани публикации и разнородните (по степен на обремененост) групи родственици изследвани от тях [20].

Що се отнася до клиничната значимост на налично нарушение в селективността на вниманието/контрола върху инхибицията, то и тук важат изложените при

обсъждането на паметовите нарушения разсъждения: подобни данни за маниен епизод и родственици не съществуват и следователно не подлежат на съпоставка с нашите резултати, а според единственото изследване, което определя самостоятелната клинична значимост на всеки домен на невропсихологичното функциониране в еутимия, 26% от афективно стабилните пациенти попадат с изпълнението си под 5‰ [225]. За сравнение, точно такъв е отн. дял пациенти с дефицит в нашата манийна група, докато едва 10% от група Е попадат сред увредените в този домен. Проучването на Thompson et al. е едно от добре проведените изследвания на когницията – двете сравнявани групи са над два пъти по-многобройни от нашите, по-добре напаснати по възраст и пол (макар съотношението на половете да е обратно на това в нашите групи, то е напълно идентично при ЗК и Е), със сходни оценки на резидуалните афективни симптоми. Единственият възможен източник на това противоречеие е характеристиката на клиничния ход на еутимната група на Thompson et al., която е със ср. 6 години по-ранно начало и със ср. 7 години по-дълъг ход на болестта от анализираната от нас еутимна група. Следователно, възможно е пациентите на Thompson et al. да са по-увредени от нашите и съответно повече от тях да демонстрират клинично значим дефицит спрямо съответната норма.

Предвид горните доводи, смятаме за оправдано да обобщим, че нарушение в селективно внимание и контрол върху инхибицията се забелязва във всички изследвани групи. То обаче е вероятно продукт на афективните симптоми, с които показва корелация и изчезва напълно след отнемане на техния ефект. Съответно на това, този домен не е подходящ за ендофенотипен маркер на БАР, но това не го прави пренебрежим, тъй като над ¼ от клиничната популация пациенти в маниен епизод и 10% от тези в ремисия функционират с поне 2 СО под популационната норма.

4.3. Превключваемост на мисловните схеми – ТМТ-В

Превключваемостта на мисловните схеми е единия от двата подвида на втория основен компонент на ЕФ – когнитивната гъвкавост. Един от начините за тестване на тази познавателна годност е чрез ТМТ-В. Този тест също често присъства в комплекта инструменти при изследване на биполярни пациенти.

Изпълнението на ТМТ-В не успя да разграничи сравняваните групи, от което следва, че за нарушение в този компонент на ЕФ не може да се говори нито при ПР, нито при пациентите, било то еутимни или манийни. Общата междугрупова разлика,

обаче, въпреки липсата на статистическа значимост, демонстрира такава тенденция, което показва, че макар и недостатъчно, за да отличи групите в статистически смисъл, изпълнението им все пак се е различавало значително. Предвид този резултат, при актуалния размер на изследваните извадки, налага се заключението, че превключваемостта на вниманието е като цяло незасегната както при пациентите, така и при фамилно обременените за БАР. Възможно е, разбира се при увеличаване на броя на ИЛ в групите да изпъкнат различия между някои от тях. Предходни изследвания на групи с размер и харктеристики, близки до нашите, също не откриват дефицит нито в Е, нито в М/СЕ [145], но същото важи и за двойно по-големи от нашата група еутимни пациенти [225]. Едно съвсем ново проучване върху още по-голяма група (> 90 ИЛ с БАР I) демонстрира дефицит в превключваемостта на мисловните схеми по време на депресивен епизод, но още на 6-тата седмица от започване на лечение, той изчезва напълно [251]. Същевременно всички налични мета-анализи откриват нарушение извън афективен епизод - обикновено с умерен или голям РЕ [20, 30, 122, 184, 230], но половината от тях не изследват влиянието на резидуалните афективни симптоми [122, 184, 230], а останалите изрично подчертават високата хетерогенност на резултата, показателна за липса на консистентност на резултатите от публикациите [20, 30]. Неяснотата по отношение на състоянието на тази функция е също толкова голяма и в маниен епизод, когато също както и нас McGrath не открива дефицит сред пациентите [150]. Това важи и за проучването на екипа на E. Vieta, който също подобно на нас изследва едновременно еутимни и манийни пациенти и не установява нарушение при никои от тях [145]. Същевременно, единият [122] от двата известни ни мета-анализа [58, 122], включили манийна група, открива нарушение в нея (при това по-изразено, отколкото в еутимия, където също намира дефицит). Резултатите от него обаче би следвало да се интерпретират в светлината на посочените недостатъци. Вторият мета-анализ [58], фокусиран само върху пациенти с първи болестен маниен епизод, въобще не включва ТМТ-В. Също толкова неубедителни са и наличните данни при първостепенни родственици на пробанди с БАР I, при които има резултати и в подкрепа [20], и в опровержение на тезата за дефицит [67].

Предвид описаните разлики между литературните данни и собствените ни резултати, към настоящия момент този домен не изглежда като подходящ за ендофенотип на БАР. Въпреки това неглижирането му едва ли би било разумно, тъй като както се оказва, всеки пети пациент в мания, демонстрира отклонение с над 2 СО от нормата в лицето на ЗК. То се запазва при минимален процент пациенти в еутимия

(само 1 от 28 ИЛ или 3,6% от Е) и е налице в също толкова малък процент участници от групите ПР и ЗК. Това навежда на мисълта, че то е по-скоро специфично за мания. Резултати, с които да съпоставим данните си за клинична значимост по наше знание не съществуват.

В заключение може да се обобщи, че като цяло както за ПР, така и за пациентите с БАР, независимо от афективния им статус не е характерно нарушение в превключваемостта на мисловните схеми. Съществува обаче подгрупа от тях, която само по време на мания търпи влошаване в тази функция, достатъчно, за да я отграничи от нормата.

4.4. Работна памет – DB

Работната памет е третият централен компонент на ЕФ, а обратното броене на цифри (Digit backwards) е един от най-често използваните тестове за преценка на състоянието й, вкл. в литературата за БАР. Прилагането му в изследваните в това проучване групи определя като дефицитно представянето на двете групи пациенти. Изпълнението на ПР на тази задача ги поставя между групите ЗК и Е, но не ги отличава статистически от едната или другата. Най-зле се справят със задачата пациентите в маниен епизод, но и тяхното изпълнение не е достатъчно влошено, за да ги отличи статистически значимо от еутимните пациенти или от ПР. Може да се допусне, че дефицитът в работната памет не е свързан с фамилния риск за изява на БАР, а със статута на болен, като е най-силно изразен по време на мания и се възстановява, но само частично в еутимия. Очевидно засегнатите от разстройството не могат да използват пълноценно тази функция дори когато са в „ремисия“. С разгръщане на епизод за тях това става още по-трудно. Понеже резултатът от теста показа корелация с депресивните симптоми, го включихме в анализа за контрол върху тях. Наличните статистически разлики се запазват след провеждането му и са с умерен РЕ. Такъв дефицит във функционирането на работната памет е налице у всеки шести пациент в мания, у всеки четвърти в еутимия и у и всеки осми родственик на биполярен. Литературата изобилства от данни за по-тежък когнитивен дефицит по време на афективен епизод (независимо от полярността му), отколкото в еутимия и би могло да се предположи и че този дефицит ще е също и по-обхватен. Такова допускане е по-скоро „интуитивно“, тъй като в действителност липсват литературни данни, с които да съпоставим нашите резултати. Единствената възможност за сравнение дава вече обсъжданото изследване на еутимни пациенти от Thompson et al., чиито резултати са

удивително сходни със собствените ни данни [225]. Тези находки подкрепят достоверността на получения от нас резултат за група Е, докато данните за групата М/СЕ могат да бъдат подложени на коментар и по-задълбочени разсъждения след по-нататъшно проучване, каквото несъмнено заслужават. И все пак, едно възможно, съвсем прозаично обяснение за наблюдаваното неочаквано явление се крие във факта, че мнозинството от пациентите в група М/СЕ не бяха изследвани и като част от група Е, след постигане на ремисия. Възможно е тези две групи да са съставени от пациенти с различия в някои неизследвани характеристики, които определят и различната честота на наблюдаваното нарушение.

Общо взето, нашите резултати са в унисон с публикуваните до момента литературни данни. Независимо от несъвършенствата на предходни изследвания – повече или по-малко хомогенни групи; наличие или липса на корелация и контрол за афективни симптоми; включване или изключване на определени придружаващи заболявания – повечето резултати са идентични поне по посоката си с нашите, което подкрепя валидността им. По време на маниен епизод, бил той пръв или пореден болестен епизод изобщо, обичайно се открива нарушение в работна памет [145, 239]. Такъв дефицит с умерен или голям РЕ се регистрира почти универсално и в единични проучвания [145, 159] и в мета-анализи [20, 30, 184, 230]. Малко са изследователите, които твърдят, че той напълно изчезва ремисия [239]. Точно обратното – дефицитът в работна памет е най-консистентната находка в ремисия и то - още след първия маниен епизод [58]. Същевременно ПР не показват затруднения с този домен на когнитивно функциониране (както е и в нашата група) [67] или се набелязва само нарушение с малък РЕ [20].

Всичко казано дотук потвърждава дефинитивно наличието на изразен и разпространен дефицит в работна памет, асоцииран с БАР, но отхвърля вероятността той да носи и ендофенотипни характеристики.

4.5. Вербална плавност – ТФВП

Вербалната плавност, която също си поставихме за цел да тестваме в това проучване, е вторият подвид на когнитивната гъвкавост - също част от по-широката област на ЕФ. Ние изследвахме фонемната й (или буквена) компонента, натоварваща повече ЕФ, отколкото категорийната. Между нашите групи ИЛ не се очертава разлика по този показател или дори подобна тенденция. Струва ни се основателно да

предположим, че нарушение в този когнитивен домен не е присъщо нито за пациентите, нито за техните близки родственици и в този смисъл не може да попадне сред ендофенотипните характеристики на БАР. До подобно заключение води и прегледа на публикациите по тази тема. Много проучвания с различен дизайн, характеристики и големина на сравняваните групи, с или без контрол за афективни симптоми не откриват нарушение по време на еутимия [39, 58, 69, 140, 145, 164], а онези, които демонстрират нарушение, са без контрол за афективни симптоми [230], имат гранична значимост и малък РЕ [122, 184, 225]. Един мета-анализ съобщава за умерен РЕ, но подчертава наблюдаваната голяма хетерогненост [20]. Както в еутимия, така и в мания преобладават негативните резултати [58, 140, 145, 150]. Ако все пак се открие нарушение, то е само с малък към умерен РЕ [122]. Проучване сред високо-рискови за развитие на БАР индивиди (деца на пробанди) открива дефицит при тях [67], но то е изглежда едно от малкото с подобна находка. Нито едно от включените в систематичен преглед проучвания не съобщава такава [183], а според един мета-анализ родствениците на пациентите се справят по-зле от контролите, но не статистически значимо [20]. Ние не потърсихме наличието на клинична значимост на възможно нарушение в този домен поради пълната липса на индикации за каквото и да било нарушение в нашите групи (при основните сравнения липсва дори тенденция към значимост). Ето защо не сме в състояние да предложим резултати в този аспект. Единственото известно ни проучване, което предоставя такива данни, открива дефицит у 11% от пациентите извън епизод [225].

В заключение, няма основание да приемем, че вербалната плавност за букви е подходяща ендофенотипна характеристика на БАР, тъй като за нея не е характерно нарушение нито у пациенти по време на маниен епизод, нито в еутимия, нито пък у фамилно обременени за БАР индивиди.

4.6. Устойчивост на вниманието – ВСТ

Устойчивостта на вниманието представлява особен интерес за изследователите на когницията при БАР. Лесно отклоняемото, разхвърляно понякога до степен на хаотичност внимание на манийните пациенти трудно може да остане незабелязано. Оттук идват и честите опити за количественото му охарактеризиране, а и големите надежди, които се възлагат върху потенциала му за ендофенотипен маркер. Ние също смятаме устойчивостта на вниманието за възможен, дори вероятен маркер за биполярност и поради това (както много изследователи преди нас) включихме тест,

който я изследва, в комплекта си неврокогнитивни инструменти. Повечето от предшествениците ни използват за тестване на този домен някаква модификация на Continuous performance test (CPT), който го оценява чрез справянето с продължително реагиране на малко на брой, редки целеви стимули или чрез продължително въздържане от реагиране на малко на брой целеви стимули, представяни на компютърен екран [212]. За разлика от тях ние използвахме BCT. Доколкото сме информирани, този инструмент не е прилаган досега при БАР за изследване на устойчивост на вниманието. Неговото изпълнение също се основава върху успеваемостта на продължително мониториране за рядко настъпващ прицелен стимул, но изисква още и поддържане на висока зрителна селективност при висока скорост на работа, придружавана от репетитивна двигателна реакция [132].

В актуалното проучване всяка от изследваните групи се отличава статистически от ЗК, което показва нарушение на устойчивостта на вниманието и при ПР, и при Е, и при М/СЕ. Изразеността на това нарушение нараства в последователност ПР – Е – М/СЕ, но без статистически значими междугрупови разлики. Тъй като показателят, използван за оценка на изпълнението, не показа корелация с оценката по нито една скала за афективни симптоми, той не беше обект на изследване с ANCOVA. Така РЕ на получените разлики бе изчислен на базата на основните сравнения и беше умерен за ПР и Е и гранично голям за манийната група. Тъй като според получените резултати нарушението е налично както при ПР, така и при пациентите (при това - независимо от афективния им статус), то би могло да се тълкува като ендофенотипна характеристика на БАР. Освен това, дефицитът може да се смята за клинично значим, предвид широкия му обхват и в маниен епизод (24% от ИЛ), и извън такъв (14% от ИЛ). Изпълнение с повече от 2 СО от това на ЗК се забелязва и у близо 8% от ПР. Нашите резултати като цяло преповтарят получените до момента. Повечето изследвания сред еутимни пациенти – както индивидуални [43, 118, 121], така и мета-аналитични [20, 122, 184, 230] откриват дефицит в устойчивост на вниманието. Според мета-анализите той е с умерен РЕ (какъвто е и в нашето проучване), вкл. много рано в хода на болестта – в ремисията след първия болестен епизод [58]. Съобщавани са и негативни находки [236], но резултатите от това изследване са върху извадка с продължителност на болестта едва около 3 години и това не позволява съпоставка с нашите резултати, получени от проучване на пациенти с много по-дълъг ход на заболяването. Нещо повече, изследването на Trivedi et al. не само не търси корелации и не контролира за възможно влияние на налични субклинични афективни симптоми, но дори не съобщава

техните средни стойности и така адекватнте сравнения стават неосъществими. Освен всичко изброено, изследваните от Trivedi et al. групи са твърде малки – само по 15 ИЛ, което понижава статистическата сила и следователно прави невъзможно и сравнението с други изследвания върху пациенти с кратък ход на БАР, като напр. споменатия обзор при ремисия след първи епизод [58]. От казаното дотук като цяло може да се заключи, че като че ли пациентите в еутимия дори съвсем рано в хода на болестта си изпитват значителни затруднения с поддържането на вниманието си. Към подобен извод насочват и изследванията на пациенти с БАР в мания, сред които се открива дефицит с умерен към голям РЕ (Cohen's d = 0,799 в посочения мета-анализ и 0,806 според нашите резултати) [122]. Нещо повече, този дефицит е не само наличен по време на маниен епизод, но и съвместно с нарушението във вербална памет е негов мощен индикатор, като нарушенията само в тези две сред множество други мерки на когнитивното функциониране класифицират коректно 87% от манийните пациенти и 91% от всички манийни и контролни индивиди [42].

Отговорът на въпроса за състоянието на устойчивостта на вниманието при ПР остава несигурен, тъй като проведените изследвания върху този контингент са значително по-малко на брой, методологично уязвими, а и не всички от тях проучват този домен. Резултатите са противоречиви. Т. напр., едно проучване върху хомогенна извадка от сиблинги на пробанди с БАР открива дефицит в тази функция, но поради съвсем малкия размер на сравняваните групи, съставени само от по 10 ИЛ, резултатите от него не могат да се приемат за безусловно валидни [235]. Същевременно, по-ново изследване върху по-големи групи с основен обект деца на пробанди не открива нарушение [67]. Тези данни насочват към отсъствие на дефицит сред роднините на пациенти, но коректната интерпретация изисква съобразяване на още една характеристика на посочените две изследвания. ИЛ в първото от тях са във възрастовия диапазон 18 – 45 години, а изследваната популация във второто – потомци на пробанди - е на още по-ниска възраст: ср. около 12 години. Някои автори твърдят, че дори възрастни индивиди не изпитват затруднения с устойчивостта на вниманието [86], а според други възрастта на достигане на оптималния капацитет за устойчивост на внимание е 9 - 10 години, следвана от няколкогодишно плато [26]. И все пак, друго проучване, което също не открива статистически значимо нарушение при сравнение с контролна група, макар да отбелязва, че ПР се представят по-зле от ЗК, открива дефицит (разлика в изпълнението с повече от 2 СО под средната за ЗК) у 4 от 27 ПР спрямо 1 от 46 ЗК . Тези резултати са изключително близки до получените от нас по

същия метод: 2 от 26 ПР и 0 от 24 ЗК, като при това изследваните групи в двете проучвания са сходни и по важни характеристики - възраст на ИЛ и състав на групата ПР (родители, сиблинги и деца на пробанди). Възможно обяснение за разнопосочността на данните би могло да се търси и в различните невропсихологични инструменти, използвани за оценката на вниманието. Така или иначе, очевидно до дефинитивно заключение за състоянието на тази функция при ПР не може да се достигне въз основа на наличните към момента данни. Те обаче заострят вниманието към възможно наличие на дисфункция в този домен. Очевидно са нужни още методологично подобрени изследвания, преди по-нататъшният коментар да бъде смислен. Доколкото ни е известно, данни за еутимни или манийни пациенти, които да са аналогични на представените при ПР за нарушение с повече от 2 СО в устойчивостта на вниманието, не са публикувани и затова не могат да се правят съпоставки с получените от нас резултати.

Въпреки многобройните публикации, данните в тази област са недостатъчни, а и наличните не винаги са качествени. На този етап и с оглед на нашите резултати можем да заключим, че устойчивостта на вниманието заслужава да бъде разглеждана като ендофенотип на БАР. Установните от нас отклонения в изпълнението на пациенти и на родственици са не само изразени, но и широкообхватни. Наблюдава се и градация в тяхната тежест, като най-леки затруднения изпитват родствениците, а най-големи – пациентите в мания. След завършването на епизода устойчивостта на вниманието се подобрява донякъде, но съвсем не напълно.

Представените резултати и съпоставянето им с литературните данни свидетелстват за още едно важно заключение. Използваният за първи път в тази област от нас ВСТ се очертава като полезен инстумент с добра способност за улавяне на налични разлики в изпълнението не само между пациенти и ЗК (при които се очаква наличие на по-голяма и съответно – по-лесно уловима разлика), но и между техни родственици и ЗК. Това ценно качество в съчетание с лесната приложимост на теста и липсата на необходимост от специално оборудване при използването му (каквото стандартно използваните СРТ изискват) аргументира по-нататъшното използване на инструмента в бъдещи проучвания. Смятаме, че включването му в стандартните батерии за изследване на когниция при БАР е основателно и удачно и би се оказало полезно.

4.7. Скорост на обработка на информацията – TMT-A/DSST

TMT-A/B и DSST са два инструмента, които според невропсихологичната литература, оценяват скорост на обработка на информацията. Освен TMT-A/B, който включихме в комплекта си инструменти практически само заради част B (оценяваща превключваемостта на мисловните схеми, но която е некоректно да бъде прилагана без част A), решихме да включим и втори тест, оценяващ същата функция – DSST. Този тест е вече предложен за „ендофенотипен тест“ при БАР заради високата му способност да открива нарушения при тази популация [84].

4.7.1. TMT-A

Втората част на теста вече бе обсъдена в раздел 4.3. Резултатите от приложението на TMT-A в нашите групи предполагат изразено влошаване на тази функция по време на мания, тъй като само тази група се отличава от останалите три. Е също изпълняват теста по-бавно от ЗК, но разликата не достига статистическа значимост и в този смисъл при тази група не може да се приеме наличие на дефицит. На интересно явление се натъкваме в групата ПР, която (противно на очакванията и литературните данни) извършва най-бързо и TMT-A, и TMT-B. Засега не сме в състояние да предложим аргументирано обяснение за тази находка. При нито една от групите изпълнението не корелира с коя да е от скалите за оценка на афективни симптоми и по тази причина резултатът от него не бе включен в анализ за контрол върху тях. Определихме РЕ на установените статистически значими разлики, както и клиничната значимост на резултата. Както при част B, отклонение над 2 СО от популационната норма е по-често в маниен епизод (засяга ¼ от пациентите), отколкото в еутимия (при 7%). Наличните статистически значими разлики между М/СЕ и всяка от останалите групи са с умерен и голям РЕ, но всички ПР се справят в границите на нормата и е ясно, че този показател не е подходящ ендофенотипен белег на БАР.

4.7.2. DSST

Според нашите резултати изпълнението на групите на този тест се влошава от ПР към М/СЕ. Това влошаване при това е толкова изразено, че успява да отдиференцира категорично всяка отделно съпоставяна двойка групи с единствено изключение ПР и Е, между които липсва статистическа разлика. След контрол за афективни симптоми, наложил се поради установената корелация между оценките по теста и HAM-D, дори

тези две групи се отличават значимо помежду си и това показва, че разликата в изпълнението е толкова голяма, че дори афективните симптоми не могат да я обяснят въпреки несъмненото им влияние върху резултатите. Нещо повече, почти всички разлики са с голям РЕ (с малък РЕ е само разликата между ПР и Е, а с умерен – разликата между ПР и ЗК). Ето защо скоростта на обработка на информацията (оценявана посредством DSST) би могла да се предложи за ендофенотипен маркер на разстройството.

Отклонение на изпълнението с поне 2 СО е много често сред изследваните биполярни индивиди - при всеки пети афективно стабилен и при над половината от манийните болни. Същевременно ПР остават пощадени от дефинирания по този начин дефицит. Това може би на пръв поглед противоречи на описаното по-горе статистически по-слабо изпълнение на ПР в сравнение със ЗК, но не бива да се забравя, че двата вида сравнения всъщност представят и два различни начина за дефиниране на дефицит. Междугруповите сравнения съпоставят средни групови стойности. Разлика спрямо групата за съпоставка със статистическа значимост определяме като нарушение, понеже групата-сравнител се състои от здрави хора от популацията, при които не се очаква да има по-често срещан или по-изразен от случайното когнитивен дефицт. За разлика от това, в анализа на клинична значимост, се разглеждат индивидуални постижения, а нарушението е строго дефинирано: всеки индивид, който получи оценка под/над приета за норма конкретна стойност, която може да е много различна от средната, ще попадне в групата с дефицит. Така става ясно, че ако едната група функционира в „горния край на нормата“ (но не над него), а друга в долния (но не под него), то и в двете групи не би имало нито един индивид с резултат извън 95‰ или 2 СО, но е твърде вероятно те да се различават статистически помежду си. Всъщност, точно това регистрираме при изпълнението на DSST при ЗК и ПР. Струва си да се напомни, че приетите за „норма“ стойности на всеки от включените в това проучване показатели са условни. Те са изведени на базата на изпълнението на група от 24 души от популацията, които в качеството си на незасегнати от психично разстройство („здрави контроли“) теоретично не би следвало да изпитват по-чести от случайни затруднения в изпълнението на тестове за кой да е когнитивен индекс. Нашата извадка не е нито представителна, нито достатъчно голяма, за да може тези гранични стойности да бъдат приети като категорични признаци за и отклонение от „нормата”.

Представените резултати свидетелстват за наличието на едно явно противоречие – два теста, за които както се смята, оценяват една и съща функция, демонстрират значителни разлики в резултата за състоянието й: наличие на корелация с депресивитета при единия (DSST), но не и при другия (TMT-A) и отсъствие на разлика в изпълнението на половината междугрупови сравнения при единия (TMT-A) спрямо наличието на такава при другия (DSST). Това от своя страна води до коренно противоположни заключения: отхвърляне на ендофенотипния статут на скоростта на обработка на информацията според TMT-A и потвърждаването му според DSST.

Дефицит в психомоторната скорост с умерен или голям РЕ е многократно регистриран в ремисия при БАР и при това РЕ е винаги по-голям при използване на DSST, отколкото на TMT-A [20, 30, 122, 184, 230]. Същото наблюдение е валидно при пациенти с шизофрения, при които, ако въобще се установи дефицит чрез TMT, то той е винаги по-малък, отколкото при използване на DSST [71]. Нарушение при голям брой пациенти с БАР от мултиплено засегнати семейства, вкл. след контрол за възраст и пол и в генетична обвързаност с разстройството, е демонстрирано с DSST, но не с TMT-A, като DSST, но не TMT-A, успява да разграничи изпълнението на родствениците на пробандите до трета линия [84]. Изглежда че TMT-A е по-слабо чувствителен, отколкото DSST за регистриране на отклонения в изпълнението - изобщо и при БАР в частност – в резултат на което може би пропуска по-слабо изразени междугрупови разлики. Това може да се види и от нашите резултати: разликите, които TMT-A не е уловил, са сред най-малките по РЕ, открити чрез DSST. Същевременно, всяка от уловените и от двата теста разлики е с по-малък РЕ при използване на TMT-A от съответстващата й разлика, намерена чрез DSST. Както споменахме, изпълнението и на двата теста се счита за представително за скоростта на обработка на информацията; силно зависимо е от скоростта на работа и от способността за зрително търсене. Всеки от тях обаче разчита и на допълнителни функции за максимално добро представяне. За изпълнението на TMT освен скоростта особено място заема зрително-пространствено подреждане или сканиране, а при DSST голяма роля играят и двигателно постоянство, устойчивост на вниманието, скорост на реакция, зрително-моторна координация [132, 212]. Може би допълнителните междугрупови разлики и по-изразените РЕ на еднаквите за двата теста разлики, могат да са причинени именно от нарушенията в тези допълнителни функции, необходими за изпълнение на DSST (сред които е дефицит в устойчивостта на внимание, доказан и в нашето проучване), които поставят по-високи изисквания пред участниците при използване на този тест. Интересно допълнение към

горните разсъждения и индиректна подкрепа на нашия резултат предоставя неотдавнашно проучване на еутимни пациенти, разпределени според степента на наличен инсайт за разстройството – съхранен и отсъстващ такъв [69]. Резултатите от него показват, че извън епизод скоростта на обработка на информацията, оценена чрез DSST, е влошена независимо от критичността за болестта, докато TMT-A демонстрира значимо нарушение само в подгрупата с лош инсайт. За правилното съотнасяне на тези резултати към нашите следва да се отбележи и друга съществена характеристика на групите в това изследване: докато в групата с нарушен инсайт половото разпределение е почти равномерно със съвсем леко преобладаване на жените, то в групата със съхранен инсайт съотношението жени-мъже е 3:1. Възможно е това да обяснява липсата на нарушение в скоростта на обработка на информацията в еутимия според нашето проучване: във всяка от нашите групи преобладават жените и следователно във всяка от тях може би вероятността да има по-висок относителен дял индивиди със запазен инсайт е по-голяма и това се изявява като липса на нарушение според TMT-A. Разбира се, такова обяснение е изцяло спекулативно. Дизайнът на нашето проучване не включва изследване на инсайт и няма как да коментираме този аспект. Безспорно, наличието на подгрупи биполярни пациенти, отличаващи се по едни или други свои характеристики, могат и да изявяват повече или по-малко различаващи се когнитивни промени. Така или иначе, нашите данни съвпадат напълно с информацията за маниен епизод в достъпната ни литература: при използване и на TMT-A [122], и на DSST [15] наличните съобщения регистрират дефицит в мания, който при това е по-изразен, отколкото в еутимия.

Възможностите за съпоставка на данните ни за групата ПР са твърде ограничени. Според единствения наличен мета-анализ в тази популация не се откриват нарушения нито с TMT-A, нито с DSST [20]. Едно съвсем ново изследване сред високо-рискови индивиди пък открива дефицит чрез TMT-A, но въобще не изпозлва DSST [67].

Предвид изложеното по-горе можем да определим скоростта на обработка на информацията като подходящ ендофенотипен маркер за БАР. И в този домен нарушението е най-леко при ПР и по-изразено при страдащите от БАР, като при разгръщане на маниен епизод то и се задълбочава, и разширява обхвата си. Големият РЕ на разликата между ЗК и Е пък показва, че дори при излизане от епизод и стабилизиране на афекта отклонението в изпълнението остава тежко въпреки подобряването си.

Според нас обаче е важно още веднъж да се подчертае належащата необходимост от унифициране на използваните инструменти за оценка, като вниманието се фокусира изключително върху най-чувствителните към нарушения в конкретната изследвана популация. Според нашите резултати и литературните данни сред наличните тестове само DSST отговаря на тези условия при БАР.

5. Когнитивни показатели – клинична значимост

От предходния раздел е видно, че голяма част от пациентите с биполярно разстройство изпитват затруднения, дефинирани като поне 2 СО извън изпълнението на ЗК, в редица когнитивни домени. Именно високият процент засегнати във всяка област на когнитивно функциониране показва, че е невъзможно всеки от пациентите да изпитва дефицит само в един домен. Явно е, че някои от тях имат по-разпространено нарушение, а вероятно сред ИЛ има и такива, които съхраняват когнитивните си функции в пълнота. Затова, освен че определихме за всеки домен поотделно относителния дял засегнати индивиди във всяка група, изчислихме и пропорциите индивиди без нарушения, с нарушение само в един домен, в поне един и в повече от един домени също по групи. Така, според нашите данни едва 20.7% от манийните пациенти не страдат от нарушение в нито една познавателна функция. Останалите 4/5 изпитват затруднения с поне една когнитивна функция, като при още 20,7% нарушението остава концентрирано в един единствен когнитивен домен. С други думи, 58,6% от нашите манийни пациенти страдат от по-обхватен когнитивен дефицит, разпростиращ се в повече от един домен.

При излизане от епизода и постигане на еутимия за пореден път става видно, че у част от пациентите дефицитът търпи пълно обратно развитие, тъй като в група Е индивидите без нарушения са над два пъти повече, отколкото в М/СЕ (42,9% : 20,7%), а и относителният дял еутимни пациенти с нарушение само в една функция е значително по-висок – съотв. 35,7% : 20,7%. Така 21,4% от еутимните пациенти остават с дефицит в повече от една когнитивна функция.

ПР демонстрират още по-добър когнитивен статус. При тях едва 11,5% имат по-обхватни затруднения, ангажиращи повече от една функция; 26,9% са със затруднения в само една отделна област, а при преобладаващата част от групата – 61,5% - не се регистрира какъвто и да било дефицит.

Няколко публикации дават възможност за съпоставка с изложените данни [95, 109, 181]. Проучването на Reichenberg et al. събира в една група биполярни пациенти в еутимия, в депресия (8%) и в мания (5%), при това - с психотични симптоми, докато останалите публикации са изцяло фокусирани върху еутимни пациенти. Освен това, в проучването на Gualtieri & Morgan не е направено разграничение между БАР I и БАР II. За по-голяма яснота и по-лесна сравняемост резултатите от нашето и от тези три проучвания представяме в таблица (Табл.5.1).

Табл. 5.1 Съпоставка на литературни и собствените данни за клинична значимост на когнитивния дефицит в еутимия

БАР – Е (%)

Брой засегнати домени	Собствени данни N=28	Литературни данни		
		Gualtieri&Morgan[1] N=96	Iverson et al[2] N=47	Reichenberg et al[3] N=78
0	42,9	57,3	-	-
1	35,7	12,5	-	-
>/=1	57,1	42,7	46,9	-
>1	21,4	30,2	34,1	35,9

[1] [95], [2] [110], [3] [181].

В таблицата прави впечатление близостта на резултатите за наличие/обхватност на дефицита. Забелязват се обаче и някои разлики. В нашата група Е има по-малко пациенти без никакви нарушения и с нарушения в два или повече домена и съответно повече – с дефицит само в една когниитивна област. Това наблюдение като цяло подкрепя тезата за по-леко изразен дефицит в нашата извадка от пациенти, тъй като повечето автори приемат за дефицит обхват от поне 2 засегнати когнитивни домена. Причините за възможните разлики могат да се търсят в няколко направления. От една страна, нашата група Е е сравнително малка. Възможно е тя да е съставена преобладаващо от пациенти със специфични характеристики, обвързани с по-слабо изразен дефицит (за подробности, виж, раздел 4.7. на тази глава). Смесването на индивиди с БАР I и II, на пациенти в различни фази на болестта, както и сформирането на изцяло „психотична“ група БАР [181] може да доведе до значими промени в крайните резултати. Допълнителен фактор, способстващ за известно разминаване на данните би могъл да бъде използваният подход за изследване на когнитивните функции: в своето изследване сме използвали всеки тест като самостоятелен показател за даден невропсихологичен процес, докато останалите автори обединяват по няколко теста за получаване на една когнитивна оценка.

Така или иначе, независимо от неголемите различия между резултатите от няколкото обсъждани проучвания, се налага глобалното заключение, че при биполярните пациенти са налице когнитивни нарушения с различна изразеност и обхват дори когато те са „в ремисия“. Все още битува широкоразпространено схващане, че при тази болест е налице пълно междуепизодно възстановяване. В контраст на това се оказва, че при по-малко от половината пациенти с БАР нивото на когнитивните функции е неразличимо от функционирането на психично здрави индивиди, а около 1/5 от тях покриват по-стриктните критерии за когнитивен дефицит (отклонения от популационните норми от най-малко две стандартни отклонения в поне два когнитивни домена). Не можахме да открием в достъпната ни литература подобни данни нито за манийни пациенти, нито за родственици на биполярни пробанди и това не позволява съпоставки и за останалите ни резултати, но личи ясно, че с развитие на маниен епизод дефицитите обхващат повече пациенти и повече когнитивни области. Най-често това ангажира скоростта на обработка на информацията (S_{cor}, TMT-A), репродукцията ($У_{в.ср}$), селективното внимание/контрола върху инхибицията (T_3-T_2), превключваемостта на мисловните схеми (TMT-B). Нарушенията в останалите области на когницията или не се откриват или са редки при E и M/CE (ретенция), или обратно – много разпространени и сред двете групи (устойчивост на вниманието, работна памет).

6. Когнитивни нарушения и психосоциално функциониране

Съвременните възгледи за междуепизодното функциониране на пациентите с БАР за съжаление са твърде различни от вижданията на изследователите-първопроходци в областта. Описваната в миналото като благоприятна и свързана с пълно функционално възстановяване и психосоциално благополучие прогноза контрастира с постоянно трупащите се в наши дни еднопосочни данни за значително изразена, трайна инвалидизация дори през периодите на афективна стабилност [254]. Вече многократно е подчертавана голямата роля на редица фактори за оформянето на дългосрочната прогноза: възраст при изявата на болестта, брой преживени депресивни и манийни епизоди, наличие на психотични симптоми през хода, нисък преморбиден социалноикономически статус и много други, но преди всичко – резидуалните афективни симптоми. От 80-те години на миналия век сред тях постепенно заема все по-изпъкващо място и когнитивният статус [254] и в по-ново време той се очертава като един от най-съществените фактори, влияещи върху психосоциалното функциониране по-сериозно дори от самите афективни симптоми [145]. Нашите

резултати също потвърждават важността на когнитивния статус за психосоциалния изход. Ние отчитаме диференциран ефект на когнитивните показатели върху функционирането по време на маниен епизод и в еутимия. Единственият когнитивен домен, асоцииран с нивото на функциониране по време на афективна стабилност, е устойчивостта на вниманието. Сходен резултат е съобщен съвсем наскоро в много ранен етап на болестта при голяма група еутимни пациенти, при която се открива позитивна корелация между устойчивостта на вниманието и професионалната заетост [127]. Ние открихме при мания и корелации с показателя за селективно внимание/контрол върху интерференцията, както и с двата показателя за скорост на обработка на информацията. Корелацията отново е по-силна за DSST, отколкото за TMT-A, но фактът, че и двата теста демонстрират асоциация с функционирането показва, че скоростта на обработка на информацията определено има съществено значение за него. Всички демонстрирани корелации сочат, че при по-съхранени когнитивни възможности в съответния домен е налице и по-добро психосоциално функциониране.

7. Обобщение

От горното изложение става ясно, че пациентите с БАР страдат от нарушения в конкретни области на когнитивното си функциониране. Проведеното проучване открива множество разлики в познавателните процеси между групи биполярни пациенти в мания и в ремисия, първостепенни родственици на биполярни пробанди и здрави контроли. Сред пациентите променени когнитивни способности се установяват както в еутимия, така и в епизод, като повечето от тях са изразени в значителна степен и са независими от афективните симптоми, но някои се променят под влиянието на такива симптоми. Представянето на групите при изпълнение на неврокогнитивните задачи обикновено следва определена последователност с най-добро изпълнение при ЗК, следвани от ПР, след тях - от пациентите в ремисия, а най-зле се справят болните в актуален маниен/смесен афективен епизод. В някои от изследваните домени (репродукция, скорост на обработка на информацията) нарушенията са толкова изразени, че отличават групите пациенти не само от ЗК, но и от ПР. Когато изобщо са налице, когнитивните нарушения при ПР обикновено са доста по-слабо изразени, отколкото при двете групи пациенти и често са статистически неотличими от представянето на ЗК. Съществена находка е, че две области на когнициятa – устойчивост на вниманието и скорост на обработка на информацията – показват

дефицит не само в групите Е и М/СЕ, но и в групата ПР. Това ги прави подходящи кандидати за ендофенотипни характеристики на разстройството. Разбира се, следва да се има предвид, че тези предложения се базират на изследване само на манийни и еутимни бипоолярни пациенти. За да може действително да се твърди, че те отговарят на критериите за ендофенотип на БАР, би следвало да се докаже наличието на нарушения в тях и по време на депресивен епизод. Вече са публикувани такива данни за скорост на обработка на информацията [145, 221, 251], а макар и по-неубедителни - и за устойчивост на вниманието [100]. Упоритото продължаване на изследванията е необходимо условие по пътя към окончателното изясняване на естеството на тези процеси и на нарушенията им при БАР.

Засегнатите когнитивни функции в еутимия се припокриват изцяло с регистрираните в маниен епизод. Разлика между двете групи се открива в тежестта на нарушенията в определени когнитивни домени, а не в обхвата на засегнатите функции. С други думи, дори през периоди на афективна стабилност пациентите с БАР изпитват затруднения в определени познавателни процеси. При навлизане в маниен епизод тези затруднения се задълбочават, но не обхващат повече когнитивни области. В допълнение на тези данни са резултатите от изследването на клиничната значимост и когато бъдат взети предвид, става видно, че при анализ на индивидуалното, а не на средно-груповото изпълнение горното заключение се видоизменя. Преценката на клиничната значимост позволява да бъде изявено както наличието на нарушения в много повече области на когницията във всяка от изследваните групи, така и разширяването на обхвата на нарушенията при разгръщане на маниен епизод. Изглежда, че във всяка от групите пациенти има индивиди, които функционират непълноценно в многообразие от познавателни функции, но в маниен епизод техният относителен дял е значително по-голям, отколкото в еутимия.

Както се очаква, този така обхватен когнитивен дефицит не е без значение за цялостния изход от болестта и е отговорен поне отчасти за наблюдаваното сред пациентите непълноценно психосоциално функциониране. Установените от нас корелации между оценката по GAF и определени когнитивни домени са умерено изразени. Най-силната от тях – корелацията между GAF и показателя за селективно внимание/контрол върху инхибицията може да обясни 22% от вариабилността на оценката по скалата. Останалите 78% очевидно се дължат на други фактори, останали извън обхвата на проучването. Следва да се отбележи също и че наличието на дори силно изразена корелация само по себе си не дава основания за изводи за причинно-

следствени връзки. Тя показва само наличието на съгласувано изменяне на две променливи, но не и посоката на тази свързаност. Ограничения в социалния кръг, затруднения с намирането на работа и повишаването на образователната квалификация - било поради персистиращи симптоми, било поради стигматизация - са често срещани сред популацията пациенти с БАР и са обвързани с понижени изисквания към индивида и ограничена когнитивна стимулация. Възможно е продължителното пребиваване в подобна ситуация да улеснява поне отчасти „закърняването“ на конкретни когнитивни умения. Вече е доказано, че продължителни когнитивни тренировки могат да подобрят функционирането както в упражняваните когнитивни области, така и в общата житейската ситуация и благополучие [63]. Тези схващания са изградили основата за разработване и планиране на когнитивни методи за рехабилитация на биполярни и психотични пациенти – т.нар когнитивна ремедиация [83, 143]. Все пак, преобладава мнението, към което се присъединяваме и ние, че именно когнитивните нарушения допринасят най-много за непълноценното възстановяване и функциониране на пациентите [143].

VII. ОБОБЩЕНИЕ

Представеното проучване е опит за диференциране на конкретни, количествено измерими когнитивни промени, характерни за пациентите с БАР и за първостепенните родственици на такива пациенти. То се гради върху хипотезата, че за засегнатите от разстройството са присъщи нарушения в конкретни области на когнитивното функциониране, поне някои от които са независими от актуалния афективен статус и дори могат да са обвързани с фамилен риск за изява на БАР. Потърсихме и възможна асоциация между нивото на функциониране в отделните познавателни домени и общото състояние на справяне с ежедневието и взаимоотношенията с другите. За целта проведохме срезово, неинтервенционално проучване, по време на което проверихме и сравнихме с помощта на предварително подбран въз основа на богата литературна справка комплект диагностично-оценъчни и невропсихологични инструменти състоянието на редица когнитивни функции при четири групи изследвани лица: индивиди от общата популация без психично разстройство, пациенти с БАР по време на маниен епизод и в еутимия и първостепенни родственици на биполярни пациенти.

Получените резултати потвърждават предварително зададените хипотези. ЗК се справят най-добре от всички групи с всяка една от поставените задачи. На второ място обикновено застават ПР, а след тях се нареждат съответно еутимните и манийните пациенти. От това стабилно установило се правило има две изключения: ПР превъзхождат (макар и статистически незначимо) ЗК при изпълнениие на всяка от двете части на ТМТ. Сравняването на получените средни стойности обрисува характерните профили на нарушения (т.е. статистически значимите отлики спрямо ЗК) за всяка от групите. Така за пациентите с БАР извън епизод най-затрудняващи (до степен дефицит в изпълнението) задачи са тези, които изискват от тях спонтанно възпроизвеждане на предварително съхранена в паметта информация, поддържане на внимание за продължителен период от време, висока скорост на обработка на информацията и интактна работна памет. Същите функции се оказват увредени и при разгръщане на маниен епизод, но нарушението в този етап на болестта е по-тежко изразено. Т. напр., манийните пациенти се справят значимо по-зле от еутимните със задачи за оценка на репродукция и скорост на обработка на информацията, но не и за устойчивост на вниманието и работна памет, дефицитът в които остава изразен независимо от актуалната изследвана фаза на болестта. Заслужава да се отбележи и фактът, че нарушенията в работна памет и скорост на обработка на информацията се

запазват (макар с леко намален РЕ на междугруповите разлики) и след контролиране за влиянието на депресивни симптоми, с които демонстрират асоциация.

Профилът на нарушенията при ПР е по-ограничен. При тях за дефицит може да се говори в само две области на когницията - устойчивост на вниманието и скорост на обработка на информацията. Вторият от тези два домена отличава статистически ПР и от всяка от двете групи пациенти.

Изброените находки правят скоростта на обработка на информацията и устойчивостта на вниманието подходящи кандидати за ендофенотипни маркери на БАР.

Нарушенията на репродукция и работна памет се оказват свързани само със статута на болен.

Фонемната вербална плавност и превключваемостта на мисловните схеми не са нарушени в нито една от изследваните групи. Тези две функции представят състоянието на когнитивната гъвкавост - централен компонент на ЕФ. Нашите резултати дават основание да допуснем, че тази познавателна годност навярно остава незасегната от БАР. Разбира се, за потвърждаване на това твърдение са необходими и проучвания на когнитивната гъкавост при биполярни пациенти по време на депресивен епизод.

Първоначалните сравнения демонстрират дефицит на друга част от ЕФ - селективно внимание/контрол върху инхибицията - във всяка изследвана група. След провеждането на контрол за афективни симптоми, обаче, статистическата разлика между групите се стопява и това потвърждава високата зависимост на селективното внимание от актуалния афективен статус, респ. и липсата на изначално биологично предразпоожение на това нарушение.

Установените в това проучване асоциации са силни и убедителни, тъй като почти всички статистически значими междугрупови разлики са с умерен и голям РЕ. Единственото изключение е разликата между ПР и Е при изпълнение на задачата за оценка на скорост на обработка на информацията, която е с малък РЕ.

Настоящото проучване показва и че наличните нарушения са не само изразени, но и обхващат значителен дял от пациентите. И тук в маниен епизод при повече болни се регистрира дефицит, отколкото в ремисия. Единствено изключение прави дефицитът в работна памет, който обхваща повече еутимни, отколкото манийни пациенти.

Изчисляването на относителния дял участници с резултат от поне две стандартни отклонения извън граничните стойности на „нормата“ е един от начините за

дефиниране на дефицит. Използвайки този подход за оценка на нарушенията, установяваме че значителен дял от изследваните в това проучване лица покриват дори стриктните критерии за дефицит. Нашите изчисления показават, че 80% от пациентите в маниен епизод, 57% от тези в еутимия и 38% от първостепенните родственици на биполярни пациенти изявяват нарушение от най-малко 2 СО в поне един домен на когнитивно функциониране. Близо 60% от манийните, 21% от еутимните пациенти и 11% от родствениците изявяват такъв дефицит в поне две познавателни функции и това още веднъж подчертава колко разпространени и сериозни са когнитивните нарушения в популацията фамилно обременени и боледуващи от БАР индивиди.

Резултатите от проучването показват, че в мания най-голям брой лица са засегнати от нарушения в скорост на обработка на информацията, репродукция, устойчивост на вниманието, а в еутимия най-разпространени са нарушенията в работна памет, скорост на обработка на информацията, репродукция и устойчивост на вниманието. Дори при селективно внимание/контрол върху инхибицията и превключваемост на мисловните схеми, които не демонстрират дефицит при сравнение на средни стойности, се открива дефицит, дефиниран като отклонение от „нормата“ в еутимия, но особено в маниен епизод. Именно в селективното внимание е и най-разпространеното когнитивно нарушение сред първостепенни родственици на биполярни пациенти.

Набраните от нас данни подкрепят и хипотезата за наличие на взаимовръзка между психосоциалното функциониране и определени области на когнитивно функциониране. Всички намерени корелации сочат, че при по-високо ниво на съхраненост на съответните познавателни процеси е налице и по-пълноценно ежедневно житейско функциониране. По време на маниен епизод решаващо значение имат нарушенията на селективно внимание/контрол върху инхибиторните процеси и на скоростта на обработка на информацията, а в еутимия водеща е ролята на устойчивостта на вниманието.

VIII. ИЗВОДИ

1. Когнитивният профил на пациентите с БАР I се характеризира с малък брой конкретни, качествено отграничими и количествено измерими нарушения на памет, внимание, екзекутивни функции и скорост на обработка на информацията.

2. Тези нарушения са трайни, значителни, клинично и житейски значими, като само някои от тях са епифеномен на болестта, други са налице в мания и в ремисия, а някои са налични и при първостепенни родственици на биполярни пациенти.

3. Малко повече от половината манийни и ¼ от еутимните пациенти се справят с поне две стандартни отклонения по-зле от здравите контроли на изследваните познавателни процеси.

4. Повече от половината от манийните пациенти покриват стриктния критерий за дефицит (разлика от най-малко две стандартни отклонения в поне два когнитивни домена).

5. Същевременно, пациентите не страдат от „дизекзекутивен синдром“ (обширен екзекутивен дефицит), тъй като от всички изследвани компоненти на екзекутивните функции засегната е само работна памет.

6. Между периодите на афективна стабилност и мания няма разлика в броя или типа на засегнатите домени, но нарушенията на тези функции се задълбочават по време на маниен епизод, като в някои от домените това е достатъчно, за да отграничи ясно двете групи една от друга.

7. При фамилно обременените с БАР I индивиди също се регистрира дефицит в конкретни когнитивни функции. Той е по-ограничен, отколкото при пациентите – включва само устойчивост на вниманието и скорост на обработка на информацията, а нарушенията са по-леко изразени.

8. Вниманието и скоростта на обработка на информацията се очертават като потенциални ендофенотипни характеристики на разстройството.

9. Регистрират се корелации между нивото на психосоциално функциониране и конкретни, зависими от изследваните фази на болестта когнитивни домени. В еутимия това е устойчивостта на вниманието, а в мания - селективното внимание/контролът върху инхибицията и скоростта на обработка на информацията.

IX. ПРИНОСИ, ОГРАНИЧЕНИЯ И ПРЕДЛОЖЕНИЯ ЗА БЪДЕЩА РАБОТА

1. Приноси

А. Теоретични

а) Оригинални

1) Това многостранно и подробно проучване на когнитивния профил при БАР I на базата на съответствие на нарушенията в ясно определени домени при мания, еутимия и у ПР позволява със значителна сигурност да се очертае когнитивен ендофенотип при БАР.

2) За първи път в достъпната литература е изследван систематично обхватът на когнитивния дефицит в маниен епизод по домени на когнитивното функциониране.

3) За пръв път в България е охарактеризиран цялостно специфичен профил на неврокогнитивни нарушения при БАР I.

4) За пръв път в България са охарактеризирани допълнителните нарушения, свързани само с някои от фазите на БАР – мания и ремисия.

б) С потвърдителен характер

1) Потвърждава се наличието на нарушения в памет, работна памет, внимание и скорост на обработка на информацията при пациенти с БАР по време на маниен епизод и в ремисия.

2) Потвърждава се наличието на нарушения в устойчивост на вниманието и в скорост на обработка на информацията при първостепенни родственици на пациенти с БАР I.

Б. Методологично-практически

1) Изграден е и е предложен за използване при проучвания на БАР I обхватен и удобен за ползване набор неврокогнитивни тестове.

2) Предложен е за използване при проучвания на БАР нов инструмент за оценка на устойчивост на вниманието – ВСТ, който е лесно приложим, не изисква специално оборудване и демонстрира добра чувствителност/способност за улавяне на нарушения.

3) Предложеният неврокогнитивен подход на изследване БИ ПОЗВОЛИЛ прецизирано планиране на когнитивна рехабилитация при БАР I.

4) Предложеният неврокогнитивен подход на изследване БИ ПОЗВОЛИЛ планиране на селективно фокусирана социална подкрепа при наличие на конкретен

тип/интензивност на когнитивни нарушения при БАР I, а извлеченото от проучването познание може да подпомогне усилията за уточняване на генетичните основи на разстройството, за коректното му класифициране и да насочи търсенето на нови фармакологични цели.

2. Ограничения и предложения за бъдеща работа

Настоящата разработка представлява срезово проучване с ретроспекттивно набиране на част от данните, а такъв поход не е лишен от методологични недостатъци. Лонгитудиналният дизайн би дал възможност за проследяване на промените в когнитивното функциране у едни и същи пациенти с БАР при преминаването им през различни афективни състояния, а също и описване на когнитивните нарушения при ранни и напреднали фази на болестта. Не е изследвано влиянието на възможни изкривяващи резултатите фактори: фармакотерапия, възраст при изявата на болестта, продължителност на хода й, брой епизоди, наличие на психотични симптоми. Тяхното внимателно текущо регистриране и включването им в съответни анализи би дало допълнителна информация за профила на познавателния дефицит. Групата на първостепенни родственици включва лица с различна степен на фамилна обремененост (родители, сиблинги, потомци). Хомогенизирането й би допринесло за изпъкване на реални, но може би по-малки разлики в когнитивното функциониране. И, най-сетне, но не най-маловажно, едно пълноценно проучване, насочено към дефиниране на ендофенотипни характеристики при БАР, несъмнено изисква и от добавянето на група пациенти в депресивен епизод.

X. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получените в това проучване данни обособяват за пореден път няколко увредени области на когнитивно функциониране при БАР I. Нещо повече, те дават съвсем конкретни насоки на бъдещи изследователски търсения с голямо теоретично и практично значение. Два невропсихологични домена (устойчивост на вниманието и скорост на обработка на информацията) се очертават като подходящи маркери за биполярност, тъй като нарушения в тях откриваме и при фамилно обременени с разстройството индивиди. Доказването на дефицит в същите области и при депресивни биполярни пациенти би укрепило допълнително предполагаемия им ендофенотипен статут и (поне на теория) би ни приближило към разкриване на генетичните основи на разстройството. Три познавателни процеса демонстрират асоциация с нивото на психосоциално функциониране: устойчивост на вниманието в еутимия, скорост на обработка на информацията и селективно внимание/контрол върху инхибиторните процеси – в мания. Това предопределя важното им значение при изготвяне на програми за когнитивна рехабилитация. Така медикаментозното контролиране на болестните симптоми в съчетание с целенасочено невропсихологично трениране може би най-сетне ще подобри грижата за пациентите с БАР и изхода от заболяването им.

КНИГОПИС

1. Андреева Л. Христоматия по психология на познанието. София: ЛИК; 1999.

2. Бозгунов К. Изследване на паметови нарушения при шизофрения. Клинична и консултативна психология. 2012;1:17-29.

3. Видев Е, Маринова Ц. Внимание. In: Иванов В, editor. Клинична психология. София: Медицина и физкултура; 1976. p. 169-73.

4. Каплан Р, Сакъзо Д. Тестиране в здравната психология и в здравеопазването. Психологическо тестиране. 7-мо ed. София: Изток-Запад; 2013. p. 481-513.

5. Кокошкарова А. Памет. In: Иванов В, editor. Клинична психология. София: Медицина и физкултура; 1976. p. 164-9.

6. Мечков К. Медицинска психология. Велико Търново: ПИК; 1995.

7. Райчева М, Александров Б, Богданова Е. Българска адаптация на теста на Stroop. Психологични изследвания. 2007;1:2-17.

8. Aas I. Global Assessment of Functioning (GAF): properties and frontier of current knowledge. Annals of General Psychiatry. 2010;9:1-11.

9. Aas I. Guidelines for rating Global Assessment of Functioning (GAF). Annals of General Psychiatry. 2011;10: 2.

10. Adler CM, Adams J, DelBello MP, Holland SK, Schmithorst V, et al. Evidence of white matter pathology in bipolar disorder adolescents experiencing their first episode of mania: a diffusion tensor imaging study. Am J Psychiatry. 2006;163:322-4.

11. Allen MD, Owens TE, Fong AK, Richards D. A functional neuroimaging of the Trail Making Test-B: implications for clinical application. Behavioral Neurology. 2011;24:159-71.

12. Altshuler L, Tekell J, Biswas K, Kilbourne AM, Evans D, et al. Executive function and employment status among veterans with bipolar disorder. Psychiatr Serv. 2007;58:1441-7.

13. Altshuler LL, Bookhelmer SY, Townsend J, Proenza MA, Elsenberger N, et al. Blunted activation in orbitofrontal cortex during maniq: a functional magnetic resonance imaging study. Biol Psychiatry. 2005;58:763-9.

14. Alvarez P, Squire L. Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. Proc Natl Acad Sci USA. 1994;91:7041-5.

15. Aly H, Salama H, Ibrahim S, El-Shestawy H. Sex differences in cognitive dysfunction among bipolar disorder patients. Egyptian Journal of Psychiatry. 2015;36:1-8.

16. Antila M. Cognitive functioning and its heritability in bipolar I disorder. In: Welfare NIfHa, editor. Helsinki, Finland; 2011.

17. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM–III–R). 3rd (revised) ed. Washington, DC: Author; 1987.

18. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). 4th edition ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1994.

19. Arnone D, Cavanagh J, Gerber D, Lawrie M, Ebmeier K, et al. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. BJP. 2009;195:194-201.

20. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van OS J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. Psychological Medicine. 2008;38:771-85.

21. Backman L, Whalin A, Small BJ, Herlitz A, Winblad B, et al. Cognitive functioning in aging and dementia: The Kungsholmen Project. Aging, Neuropsychology and Cognition. 2004;11:212-44.

22. Balanza-Martinez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martinez-Aran A, Sa´nchez-Moreno J, et al. Neurocognitive endophenotypes (Endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: A systematic review. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2008;32:1426–38.

23. Barnett JH, Smoller J. The genetics of bipolar disorder. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2009;164(1):331-43.

24. Barrett SL, Mulholland CC, Cooper SJ, Rushe T. Patterns of neurocognitive impairment in first-episode bipolar disorder and schizophrenia. BJP. 2009;195:67-72.

25. Bearden CE, Woogen M, Glahn D. Neurocognitive and neuroimaging predictors of clinical outcome in bipolar disorder. Curr Psychiatry Rep. 2010;12:499-504.

26. Betts J, McKay J, Maruff P, Anderson V. The development of sustained attention in children: the effect of age and task load. Child Neuropsychol. 2006;12(3):205-21.

27. Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie CM, Fredericks CA, et al. A functional magnetic resonance imagin study of bipolar disorder: state- and trait-related dysfunction of ventral prefrontal cortices. Arch Gen Psychiatry. 2003;60:601-9.

28. Boake C. From the Binet-Simon to the Wechsler-Bellevue: Tracing the history of intelligence testing. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology. 2002;24:383-405.

29. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. J Affect Disord. 2009;113(1-2):1-20.

30. Bourne C, Aydemir O, Balanza-Martinez V, Bora E, Brissos S, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. Acta Psichiatr Scand. 2013;128:149-62.

31. Brevik EJ, Eikeland RA, Lundervold A. Subthreshold depressive symptoms have a negative impact on cognitive functioning in middle-aged and older males. Front Psychol. 2013;4:1-8.

32. Brissos S, Dias VV, Soeiro-de-Souza MG, Balanzá-Martínez V, Kapczinski F. The impact of a history of psychotic symptoms on cognitive function in euthymic bipolar patients: a comparison with schizophrenic patients and healthy controls. Rev Bras Psiquiatr. 2011;33:353-61.

33. Burdick KE, Gunawardane N, Woodberry K, Malhotra A. The role of general intelligence as an intermediate phenotype for neuropsychiatric disorders. Cogn Neuropsychiatry. 2009;14(4):299-311.

34. Burdick KE, Ketter TA, Goldberg JF, Calabrese J. Assessing cognitive function in bipolar disorder: challanges and recommendations for clinical triall design. J Clin Psychiatry. 2015;76(3):e342-e50.

35. Burmeister M, McInnis MG, Zoellner S. Psychiatric genetics: progress amid controversy. Nature Reviews Genetics. 2008;9:527-40.

36. Cabeza R, Nyberg R. Imaging cognition II: an empirical review of 275 PET and fMRI studies. Journal of Cognitive Neuroscience. 2000;12:1-47.

37. Camelo EVM, Velasques B, Ribeiro P, Netto T, Cheniaux E. Attention impairment in bipolar disorder: a systematic review. Psychhology and Neuroscience. 2013;6(3):299-309.

38. Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Taylor A, et al. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder. Arch Gen Psychiatry. 2002;59:449-56.

39. Cavanagh JTO, van Beck M, Muir W, Blackwood D. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. BJP. 2002;180:320-6.

40. Chakravarti A, Little P. Nature, nurture and human disease. Nature. 2003;421:412-4.

41. Chang K, Steiner H, Ketter T. Studies of offspring of parents with bipolar disorder. American Journal of Medical Genetics Part C (SeminMedGenet). 2003;123C:26-35.

42. Clark L, Iversen SD, Goodwin G. A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvment in acute mania. Am J Psychiatry. 2001;158:1605-11.

43. Clark L, Iversen SD, Goodwin G. Sustained attention deficit in bipolar disorder. BJP.

2002;180:313-9.

44. Clark L, Kempton MJ, Scarna A, Grasby PM, Goodwin G. Sustained attention-deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression. Biol Psychiatry. 2005;57(2):183-7.

45. Clark L, Sahakian B. Cognitive neuriscience and brain imaging in bipolar disorder. Dialogues Clin Neurosci. 2008;10:153-63.

46. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates; 1988.

47. Cohen J. Things I have learned (so far). American Psychologist. 1990;45(12):1304-12.

48. Cohen NJ, Squire L. Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. Science. 1980;210:207-10.

49. Cohen R, Lohr I, Paul R, Boland R. Impairments of attention and effort among patients with major affective disorders. J Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience. 2001;13:385-95.

50. Collins A, Koechlin E. Reasoning, learning, and creativity: frontal lobe function and human decision making. PLoS Biol. 2012;10(3):e1001293.

51. Colom R, Karama S, Jung RE, Haier R. Human intelligence and brain networks. Dialogues in Clinical Neuroscience. 2010;12(4):489-501.

52. Conway AR, Kane MJ, Engle R. Working memory capacity and its relation to general intelligence. Trends in Cognitive Sciences. 2003;7:547-52.

53. Cook IA, Hunter AM, Abrams M, Siegman B, Leuchter A. Midline and right frontal brain function as a physiologic biomarker of remission in major depression. Psychiatry Research: Neuroimaging. 2009;174:152–7.

54. Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. J Med Genet. 1999;36:585-94.

55. Craddock N, Jones I. Molecular genetics of bipolar disorder. BJP. 2001;178(Suppl. 41):s128-s33.

56. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. Lancet. 2013;381:1654-62.

57. Cubelli R, Sala S. What are neuropsychologists up to? Cortex. 2007;43(8):1122-4.

58. Daglas R, Yucel M, Cotton S, Allott S, Hetrick S, et al. Cognitive impairment in first-episode mania: a systematic review of the in the acute and remission phases of the illness. International Journal of Bipolar Disorders. 2015;3(9):1-18.

59. David AS, Zammit S, Lewis G, Dalman C, Allebeck P. Impairments in cognition across the spectrum of psychiatric disorders: evidence from a swedish conscript cohort. Schizophrenia Bulletin. 2008;34(6):1035–41.

60. Davidson MC, Amso D, Anderson LC, Diamond A. Development of cognitive control and executive functions from 4–13 years: evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. Neuropsychologia. 2006;44:2037-78.

61. Deary IJ, Corley J, Gow AJ, Harris SE, Houlihan L, et al. Age-associated cognitive decline. British Medical Bulletin. 2009;92:135-52.

62. Deary IJ, Strand S, Smith P, Fernandes C. Intelligence and educational achievement. Intelligence. 2007;35:13-21.

63. Deckersbach T, Nierenberg AA, Kessler R, Lund HG, Ametrano R, et al. Cognitive rehabilitation for bipolar disorder: an open trial for employed patients with residual depressicve symptoms. CNS Neurosci Ther. 2010;16(5):298-307.

64. Deckersbach T, Savage CR, Reilly-Harrington N, Clark L, Sachs G, et al. Episodic memory impairment in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: the role of memory strategies. Bipolar Disorders. 2004;6(3):233-44.

65. Delaloye C, Moy G, de Bilbao F, Weber C, Baudois S, et al. Longitudinal analysis of cognitive performance and structural brain changes in late-life bipolar disorder. Int J Geriatr Psychiatry. 2011:1-10.

66. Delawalla Z, Barch DM, Fisher Eastep JL, Thomason ES, Hanewinkel M, et al. Factors mediating cognitive deficits and psychopathology among siblings of individuals with schizophrenia. Schizophrenia Bulletin. 2006;32(3):525-37.

67. Deveci E, Ozan E, Kirpinar I, Oral M, Daloglu A, et al. Neurocognitive functioning in young high-risk offspring having a parent with bipolar I disorder. Turk J Med Sci. 2013;43:110-7.

68. Diamond A. Executive functions. Annu Rev Psychol. 2013;64:135-68.

69. Dias VV, Brissos S, Frey BN, Kapczinski F. Insight, quality of life and cognitive functioning in euthymic patients with bipolar disorder. Journal of Affective Disorders. 2008;110:75-83.

70. Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings CR, Origoni AE, Cole S, et al. Association between cognitive functioning and employment status of persons with bipolar disorder. Psychiatric Services. 2004;55(1):54-8.

71. Dickinson D, Ramsey ME, Gold J. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. Arch Gen

Psychiatry. 2007;64(5):532-42.

72. Dubin M, Weissman M, Xu D, Bansal R, Hao X, et al. Identification of a circuit-based endophenotype for familial depression. Neuroimaging. 2012;201:175-81.

73. Elliott R. Executive functions and their disorders. British Medical Bulletin. 2003;65:49-59.

74. Endickott J, Spitzer RL, Fleiss JL, J C. The Global Assessment Scale: a procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. Archives of General Psychiatry. 1976;33:766-71.

75. Espy K. Using developmental, cognitive, and neuroscience approaches to understand executive control in young children. Dev Neuropsychol. 2004;26:379-84.

76. Federmeier KD, Kutas M, Schul R. Age-related and individual differences in the use of prediction during language comprehension. Brain Lang. 2010;115(3):149-61.

77. Ferrier IN, Thompson J. Cognitive impairments in BAD: implications for the bipolar diathesis. BJP. 2002;180:293-5.

78. Fisk JE, Sharp C. Age-related impairment in executive functioning: updating, inhibition, shifting, and access. J Clin Exp Neuropsychol. 2004;26:874-90.

79. Fletcher PC, Henson R. Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. Brain. 2001;124:849-81.

80. Flint J, Munafo M. The endophenotype concept in psychiatric genetics: invited review. Psychological Medicine. 2007;37:163-80.

81. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori P, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. Arch Gen Psychiatry. 1991;48:851-5.

82. Gabrieli J. Cognitive neuroscience of human memory. Annu Rev Psychol. 1998;49:87-115.

83. Galletly G, Rigby A. An overview of cognitive remediation therapy for people with severe mental illness. ISRN rehabilitation. 2013;2013:1-6.

84. Glahn DC, Almasy L, Barguil M, Hare E, Peralta J, et al. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder identified in multiplex multigenerational families. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(2):168-77.

85. Glahn DC, Bearden CE, Cakir S, Barrett JA, Najt P, et al. Differential working memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia: effects of lifetime history of psychosis.

Bipolar Disorders. 2006;8:117-23.

86. Glisky E. Changes in cognitive function in human aging. In: D. R. Riddle, editor. Brain aging: models, methods, and mechanisms. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group, LLC; 2007.

87. Gogtay N, Ordonez A, Herman DH, Hayashi KM, Greenstein D, et al. Dynamic mapping of cortical development before and after the onset of pediatric bipolar disorder. Journal of Child Psychology and Psychiatry. 2007

88. Goldberg J, Burdick K, editors. Cognitive dysfunction in bipolar disorder: a guide for clinicians. 1st ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc; 2008.

89. Golden J. Identification of brain disorders by the Stroop color and word test. Journal of Clinical Psychology. 1976;32:654-8.

90. Goodwin G. Cognitive impairment in bipolar disorder: nevrodevelopment or nevrodegeneration? An ECNP expert meeting report. European neuropsychopharmacology. 2008;18:787-93.

91. Gottesman II, Gould T. The endophenotypic concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. Am J Psychiatry. 2003;160:636-45.

92. Gould TD, Gottesman I. Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models: commentary. Genes, Brain and Behavior. 2006;5:113-9.

93. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? Schizophrenia Bulletin. 2000;26(1):119-36.

94. Grogan A, Green DW, Ali N, Crinion J, Price C. Structural correlates of semantic and pfonemic fluency ability in first and second languages. Cereb Cortex. 2009;19:2690-8.

95. Gualtieri C, Morgan D. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials. J Clin Psychiatry. 2008;69(7):1122-30.

96. Gur RE, Calkins ME, Gur RC, Horan WP, Nuechterlein K, et al. The consortium on the genetics of schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. Schizophrenia Bulletin. 2007;33(1):49-68.

97. Haldane M, Cunningham G, Androutsus C, Frangou S. Structural brain correlates of response inhibition in Bipolar Disorder I. J Psychopharmacol. 2008;22(2):138-43.

98. Hallahan B, Newell J, Soares JC, Brambilla P, Strakowski S, et al. Structural

magnetic resonance imaging in bipolar disorder: an international collaborative mega-analysis of individual adult patient data. Biol Psychiatry. 2011;60:326-35.

99. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960;23:56–62.

100. Harmell AL, Mausbach BT, Moore RC, Depp CA, Jaste D, et al. Longitudinal study of sustained attention in outpatients with bipolar disorder. Journal of the International Neuropsychological Society. 2014;20(2):230-7.

101. Hasler G, Drevets W, Manji H, Charney D. Discovering endophenotypes for major depression. Neuropsychopharmacology. 2004;29:1765-81.

102. Hasler G, Drevets WC, Gould TD, Gottesman II, Manji H. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorder. Biol Psychiatry. 2006;60(2):93-105.

103. Herlitz A, Lovén J. Sex Differences in Cognitive Functions. Acta Psychologica Sinica. 2009;41(11):1081−90.

104. Hilsenroth MJ, Ackerman SJ, Blagys MD, Baumann BD, Baity M, et al. Reliability and validity of DSM-IV axis V. Am J Psychiatry. 2000;157:1858-63.

105. Hirschfeld RMA, Bowden CL, Gitlin MJ, Keck PE, Suppes T, et al. Practice guideline for the treatment of bipolar disorder. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2010.

106. Houenou J, Frommberger J, Carde S, Glasbrenner M, Diener C, et al. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: evidence from two meta-analyses. Journal of Affective Disorders. 2011;132:344-55.

107. Hoyer WJ, Stawski RS, Wasylyshyn C, Verhaeghen P. Adult age and digit symbol substitution performance: A meta-analysis. Psychology and Aging. 2004;19:211-4.

108. Hutchinson JB, Uncapher MR, Wagner A. Posterior parietal cortex and episodic retrieval: convergent and divergent effects of attention and memory. Learning & Memory. 2009;16(6):343-56.

109. Ibrahim N, Rahman A, Hamid A, Shah A. Verbal memory test performance in patients with bipolar I disorder Attending a psychiatric clinic of a ubiversity hospital in Kuala Lumpur, Malaysia. ASEAN Journal of Psychiatry. 2009;10(2):157-68.

110. Iverson GL, Brooks BL, Young A. Rapid computerized assessment of neurocognitive deficits in bipolar disorder. Appl Neuropsychol. 2009;16:207–13.

111. Ivleva EI, Morris DW, Moates AF, Suppes T, Thaker G, et al. Genetics and

intermediate phenotypes of the schizophrenia—bipolar disorder boundary. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2010;34 897–921.

112. Jabben N. Exploring cognition across the psychosis continuum (Doctoral thesis). Maastrischt: Department of Psychiatry and Neuropsychology Maastricht University; 2009.

113. Jones S, Lobban F, Cooke A, editors. Understanding bipolar disorder: why some people experience extreme mood states and what can help. Leicester, LE: The British Psychological Society; 2010.

114. Katzev M, Tuscher O, Hennig J, Weiller C, Kaller C. Revising the functional specialization of left inferior frontal gyrus in phonological and semantic fluency: the crucial role of task demands and individual ability. J Neurosci. 2013;33:7837-45.

115. Keedwell P, Surguladze SA, Philips M. Neuropsychological investigation in mood disorders. In: Wood SJ, Allen NB, Pantelis C, editors. The neuropsychology of mental illness. New York, NY: Cambridge University Press; 2009. p. 353-64.

116. Keener MT, Phillips M. Neuroimaging in bipolar disorder: a critical review of current findings. Curr Psychiatry Rep. 2007;9(6):512-20.

117. Kessler U, Schoeyen HK, Andreassen OA, Eide GE, Hammar A, et al. Neurocognitive profiles in treatment-resistent bipolar I and bipolar II disorder depression. BMC Psychiatry. 2013;13:105.

118. Kolur US, Reddy YCJ, John JP, Kandavel T, Jain S. Sustained attention and executive functions in euthymic young people with bipolar disorder. BJP. 2006;189:453-8.

119. Kravariti E, Schulze K, Kane F, Kalidindi S, Bramon E, et al. Stroop-test interference in bipolar disorder. BJP. 2009;194:285-6.

120. Kumar CTS, Frangou S. Clinical implications of cognitive function in bipolar disorder. Ther Adv Chronic Dis. 2010;2(3):85-93.

121. Kung CH, Lee SY, Chang YH, Wu JYW, Chen S, et al. Poorer sustained attention in bipolar I than bipolar II disorder. Annals of General Psychiatry,. 2010;9(8):1-7.

122. Kurtz M, Gerraty R. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. Neuropsychology. 2009;23:551– 62.

123. Laidra K, Pullmann H, Allik J. Personality and intelligence as predictors of academic achievement: a cross-sectional study from elementary to secondary school. Personality and Individual Differences. 2007;42:441-51.

124. Langenecker SA, Saunders EFH, Kade AM, Ransom MT, McInnis M. Intermidiatee:

cognitive phenotypes in bipolar disorder. Journal of Affective Disorders. 2010;122:285-93.

125. Langenecker SA, Zubieta JK, Young EA, Akil H, Nielson K. A task to manipulate attentional load, set-shifting, and inhibitory control: convergent validity and test-retest reliability of the Parametric Go-No-Go Test. J Clin Exp Psychol. 2007;29:842-53

126. Latalova K, Prasko J, Diveky T, Velartova H. Cognitive impairment in bipolar disorder. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2011;155(1):19–26.

127. Lee RSC, Ermens DF, Naismith SL, Lagopoulos J, Scott J, et al. Neuropsychological and functional outcomes in recent-onset major depression, bipolar disorder and schizophrenia-spectrum disorders: a longitudinal cohort study. Transl Psychiatry [Internet]. 2015; 5:[e555 p.].

128. Lee RSC, Hermens DF, Scott J, Redobaldo-Hodge MA, Naismith S, et al. A meta-analysis of neuropsychological functioning in first-episode bipolar disorder. Journal of Psychiatric Research. 2014;57:1-11.

129. Levy B, Medinab AM, Manovea E, Weiss R. The characteristics of a discrete mood episode, neuro-cognitive impairment and re-hospitalization in bipolar disorder. J Psychiatr Res. 2011;45(8):1048–54.

130. Levy B, Weiss R. Neurocognitive impairment and psychosis in bipolar disorder during early remission from an acute episode of mood disturbance. J Clin Psychiatry. 2010;71(2):201-6.

131. Lewandowski KE, Sperry SH, Malloy MC, Forester B. Age as predictor of cognitive decline in bipolar disorder. Am J Geriatr Psychiatry. 2014;22(12):1462-8.

132. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D, editors. Neuropsychological Assessment. 5th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.

133. Longenecker J Dickinson D, Weinberger DR, Elvevåg B. Cognitive differences between men and women: a comparison of patients with schizophrenia and healthy volunteers. Schizophr Res. 2010;120(1-3):234–5.

134. Loonstra AS, Tarlow AR, Sellers A. COWAT metanorms across age, education, and gender. Applied Neuropsychology. 2001;8:161-6.

135. Lopera-Vasquez J, Bell V, Lopez-Jaramillo C. What is the Contribution of Executive Dysfunction to the Cognitive Profile of Bipolar Disorder? A Well- Controlled Direct Comparison Study. Rev Colomb Psiquiat. 2011;40(2011):64-75

136. Lopez-Pina J, Sanchez-Meca J, Rosa-Alcazar A. The Hamilton Rating Scale for Depression: A meta-analytic reliability generalization study. International Journal of Clinical and Health Psychology. 2009;9:143–59.

137. Luborsky L. Clinicians' judgement of mental health. Archives of General Psychiatry. 1962;7:407-17.

138. Luciano M, Wright MJ, Smith GA, Geffen GM, Geffen L, et al. Genetic covariance among measures of information processing speed, working memory, and IQ. Behavior Genetics. 2001;31(6):581-92.

139. MacLeod C. Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. Psychol Bull. 1991;43:163-203.

140. Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, et al. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania, and euthymia. Bipolar Disorders. 2007;9:114-25.

141. Malhi GS, Ivanovski B, Szekeres V, Olley A. Bipolar disorder: It's all in your mind? The neuropsychological profile of a biological disorder. Can J Psychiatry. 2004;49(12):813-9.

142. Mansour A. Comparison of cognitive functions between first & multi-episode bipolar affective disorder. Faculty of Medicine. 2009;Ain Shams University.

143. Martinez-Aran A, Torrent C, Sole B, Bonnin CM, Rosa A, et al. Functional remediation for bipolar disorder. Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2011;7:112-6.

144. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sa´nchez-Moreno J, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functionaloutcome. Bipolar Disorders. 2004b;6:224-32.

145. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. American Journal of Psychiatry. 2004a;161:262-70.

146. Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea J. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. Bipolar Disorders. 2007;9:103–13.

147. Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Scapola M, Urtueta-Baamonde M, et al. Accuracy of the number of previous episodes reported by patients with bipolar disorder. Compr Psychiatry. 2016;65:122-7.

148. Maziade M, Rouleau N, Merette C, Cellard C, Battaglia M, et al. Verbal and visual memory impairments among young offspring and healthy adult relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder: selective generational patterns indicate different developmental trajectories. Schizophrenia Bulletin. 2011;37(6):1218–28.

149. McClearn GE, Johansson B, Berg S, Pedersen NL, Ahern F, et al. Substantial genetic

influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. Science. 1997;276(5318):1560-3.

150. McGrath J, Scheldt S, Welham J, Clair A. Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. Schizophrenia Research. 1997;26:127-37.

151. McGuffin P, Rijsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, et al. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. Arch Gen Psychiatry. 2003;60:497-502.

152. McIntosh AM, Harrison LK, Forrester K, Lawrie SM, Johnstone E. Neuropsychological impairments in people with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. BJP. 2005;186:378-85.

153. Miller EK, Cohen J. An integrative theory of prefrontal cortex function. Annu Rev Neurosci. 2001;24:167-202.

154. Moll J, Oliveira-Souza R, Moll FT, Bramati IE, Andreiuolo P. The cerebral correlates of set-shifting: an fMRI study of the trail making test. Arq Neuropsiquiatr. 2002;60(4):900-5.

155. Moreira L, Neves FS, Schlottfeldt CG, Abrantes SSC, Paiva de Moraes P, et al. Visual and verbal memory in euthymic bipolar patients: impact of subtype, psychotic symptoms and suicide behavior. Clinical Neuropsychiatry. 2010;7(3):116-20.

156. Murphy FC, Sahakian B. Neuropsychology of bipolar disorder. BJP. 2001;178:120-7.

157. Nagumey JT, Brown DFM, Sane S, Weiner JB, Wang A, et al. The accuracy and completeness of data collected by prospective and retrospective methods. Academic Emergency Medicine. 2005;12:884-95.

158. NICE. Bipolar Disorder: the management of biopolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care: The British Psychological Society; 2006.

159. Normala I, Hamid ARA, Azlin B, Ruzyanei NJN, Hazli Z, et al. Executive function and attention span in euthymmic patients with bipolar 1 disorder. Med J Malaysia. 2010;65(3):192-6.

160. Nuechterlein KH, Robbins TW, Einat H. Distinguishing separable domains of cognition in human and animal studies: what separations are optimal for targeting interventions? A summery of recommedations from break group 2 at the measurment and treatment research to improve cognition in schizophrenia. New approaches conference Schizophrenia Bulletin. 2005;31(4):870-4.

161. Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz W. Lithium and risk for Alzheimer's disease in eldrely patients with bipolar disorder. BJP. 2007;190:359-60.

162. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender Differences in Schizophrenia

and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. Schizophrenia Research and Treatment. 2012;2012:1-9.

163. Oliveira-Souza RD, Moll J, Passman LJ, Cunha FC, Paes F, et al. Trail making and cognitice shiting. Arquivos de Neuropsiquiatria. 2000;58:826-9.

164. Olley AL, Malhi GS, Bachelor J, Cahill CM, Mitchell P, et al. Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. Bipolar Disorders. 2005;7(Suppl 5):43-52.

165. Parington JE, Leiter R. Parington's Pathway Test. The Psychological Service Central Bulletin. 1949;1: 9-20.

166. Parker G, O'Donell M, Hadzi-Pavlovic D, Proberts M. Assessing outcome in community mental health patients: a comparative analysis of measures. Int J Soc Psychiatry. 2002;48:11-9.

167. Pattanayak RD, Sagar R, Mhta M. Cognitive dysfunction as a trait marker for bipolar disorder: a critical review. Journal of Mental Health and Human Behaviour. 2011;16(1):18-28.

168. Pavuluri MN, Schenkel LS, Aryal S, Harral EM, SK H, et al. Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated euthymic pediatric bipolar patient. Am J Psychiatry 2006;163:286–93.

169. Petronis A. Epigenetics: influence on behavioral disorders. eLS. 2003.

170. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. Biol Psychiatry. 2003a;54:504-14.

171. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. Biol Psychiatry. 2003b;54:515–28.

172. Pini S, deQueiroz V, Pagnin D, Pezawas L, Angst J, et al. Prevalance and burden of bipolar disorder in European countries. European Neuropsychopharmacology. 2005;15:425-34.

173. Plomin R, DeFries J. The genetics of cognitive abilities and disabilities. Scientific American. 1998;May:62-9.

174. Plomin R, Haworth CMA, Meaburn EL, Price T. Common DNA markers can account for more than half of the genetic influence on cognitive abilities. Psychological Science. 2013;24(4):562-8.

175. Popuri S. Cognitive functioning in bipolar disorder:the influence of sex (Doctoral thesis). Vancouver. Faculty of Graduate Studies (Neuroscience): The University of British Columbia; 2012.

176. PsychCorp. WAIS IV. Administration and Scoring Manual. San Antonio, TX:

Pearson; 2008.

177. Quraishi S, Walshe M, McDonald C, Schulze K, Kravariti E, et al. Memory functioning in familial bipolar I disorder patients and their relatives. Bipolar Disorders. 2009;11:209-14.

178. Rakyan VK, Preis J, Morgan HD, Whitelaw E. The marks, mechanisms and memory of epigenetics states in mammals: review. Biochem J. 2001;356:1-10.

179. Raz A. Anatomy of attentional networks. THE ANATOMICAL RECORD (PART B: NEW ANAT). 2004;281B:21–36.

180. Raz A, Buhle J. Tipologies of attentional networks. Nature reviews/Neuroscience. 2006;7:367-79.

181. Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR, Mojtabai R, Rabinowitz J, et al. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorder. Schizophrenia Bulletin. 2009;35(5):1022–9.

182. Reitan RM, Wolfson D. The Halstead–Reitan Neuropsycholgical Test Battery: Therapy and clinical interpretation. Tucson, AZ: Neuropsychological Press; 1985.

183. Robinson LJ, Ferrier I. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. Bipolar disorders. 2006a;8:103-16.

184. Robinson LJ, Thompson MJ, Gallagher P, Goswami U, Young A, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. Journal of Affective Disorders. 2006b;93:105-15.

185. Rodriguez L, De La Vega I, Tprrijos S, Barabash A, Ancin I, et al. A study of verbal memory in a sample of euthymic patients with bipolar disorder. Actas Esp Psiquiatr. 2012;40(5):257-65.

186. Ropper AH, Brown R. Dementia and amnesic (Korsakoff) syndrome with comments on the neurology of intelligence and memory. Adams and Victor's Principles of neorology. 8 ed: McGraw-Hill Medical publishing division; 2005. p. 367-85.

187. Rosa AR, Gonzalez-Ortega I, Gonzalez-Pinto A, Echeburua E, Comes M, et al. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand. 2012;125:335-41.

188. Rosano C, Venkatraman VK, Guralnik J, Newman AB, Glynn N, et al. Psychomotor speed and functional brain MRI 2 years after completing a physical activity training. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2010;65(6):639–47.

189. Ryan KA, Vederman AC, McFadden EM, Weldon AL, Kamali M, et al. Differential executive functioning performance by phase of bipolar disorder. Bipolar Disorders. 2012;14:527–36.

190. Salazar-Fraile J, Balanza-Martinez V, Selva-Vera G, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, et al. Motor speed predicts stability of cognitive deficits in both schizophrenic and bipolar I patients at one-year follow-up. Eur J Psychiat. 2009;23(3):184-97.

191. Sanches M, Roberts RL, Sassi RB, Axelson D, Nicoletti M, et al. Developmental abnormalities in striatum in young bipolar patients: a preliminary study. Bipolar disorders. 2005;7:153-8.

192. Sanchez-Cubillo I, Periañez J, Adrover-Roig D, Rodriguez-Sanchez J, Rios-Lago M, et al. Construct validity of the Trail Making Test: Role of task-switching, working memory, inhibition/interference control and visiomotor abilities. Journal of the International Neuropsychological Society. 2009;15:438-50.

193. SANE. Bipolar disorder: costs. An analysis of the burden of bipolar disorder and related suicide in Australia. 2003.

194. Sarter M GB, Bruno JP. The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. Brain Research Rviews. 2001;35:140-60.

195. Schacter DL, Wagner A. Medial temporal lobe activations in fMRI and PET studies of episodic encoding and retrieval. Hippocampus. 1999;9:7-24.

196. Schear JM, Sato S. Effects of visual acuity and visual motor speed and dexterity on cognitive test performance. Archives of Clinical Neuropsychology. 1989;4:25-32.

197. Schneider JJ, Candiago RH, Rosa AR, Cereser KM, Kapczinski F. Cognitive impairment in a Brazilizan sample of patients with bipolar disorder. Rev Bras Psiquiatr. 2008;30(3):209-14.

198. Schwartz S, Baldo J. Distinct patterns of word retrieval in right and left frontal lobe patients: a multidimensional perspective. Neuropsychologia. 2001;39:1209-17.

199. Shao Z, Janse E, Visser K, Meyer A. What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. wwwfrontiersinorg. 2014;5(Article 772):1-10.

200. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs, J, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. J Clin Psychiatry. 1998;59(Suppl 20):22–33.

201. Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh J, et al. Neurocognitive

dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. Schizophrenia Bulletin. 2011;37(1):73-83.

202. Singer JJ, MacGregor AJ, Cherkas LF, Spector T. Genetic influences on cognitive function using The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. Intelligence. 2006;34:421-8.

203. Smoller JW, Finn C. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. American Journal of Medical Genetics Part C (Semin Med Genet). 2003;123C:48-58.

204. Söderberg P, Tungström S, Armelius B. Reliability of Global Assessment of Functioning ratings made by clinical psychiatric staff. Psychiatr Serv. 2005;56:434-8.

205. Steinberg BA, Bieliauskas LA, Smith GE, Ivnik R. Mayo Older Americans Normative Studies: Age- and IQ-adjusted norms for the Trail-Making Test, the Stroop Test, and MAE Controlled Oral Word Association Test. The Clinical Neuropsychologist. 2005;19:329-77.

206. Stimmel G. The economic burden of bipolar disorder. Psychiatric Services. 2004;55(2):117-8.

207. Stip E, Lussier I. The effect of risperidone on cognition in patients with schizophrenia. Can J Psychiatry. 1996;41(Suppl. 2):35S-40S.

208. Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, Mills N, DelBello M. A preliminary fMRI study of sustained attention in euthymic, unmedicated bipolar disorder. Neuropsychopharmacology 2004;29:1734–40.

209. Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, Mills NP, DelBello M, et al. Abnormal fMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during acounting Stroop interference task. Am J Psychiatry. 2005b;162:1697–705.

210. Strakowski SM, DelBello MP, Adler C. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. Mol Psychiatry. 2005a;10:105–16.

211. Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, Zimmerman ME, Shear P, et al. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry. 1999;56:254-60.

212. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2006.

213. Strickland TL, D'Elia LF, James R, Stein R. Stroop color-word performance of African Americans. Clinical Neuropsychologist. 1997;11:87-90.

214. Stroop J. Studies of interference in serial verbal reactions. Journal of Experimental

Psychology: General. 1992;121(1):15-23.

215. Sullivan GM, Feinn R. Using effect size - or why the P value is not enough. Journal of Graduate Medical Education. 2012;September:279-82.

216. Suppes T, Leverich GS, Keck PE N, WA, Denikoff K, et al. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. J Affect Disorders. 2001;67:45-59.

217. Suresh KP, Chandrashekara S. Smaple size estimation and power analysis for clinical research studies. J Hun Report Sci [Internet]. 2012 25.02.2014; 5(1):[7-13 pp.]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3409926/?report=reader.

218. Swanda RM, Haaland KY, La Rue A. Clinical neuropsychology and intellectual assessment of adults. In: Sadock BJ, Sadock V, editors. Comprehensive textbook of psychiatry. 7th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 1518-42.

219. Swann AC, Lijffijt M, Lane SD, Steinberg JL, Moeller F. Severity of bipolar disorder is associated with impairment of response inhibition. J Affect Disord. 2009;116(1-2):30–6.

220. Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer D. Neuropsychological impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. Biol Psychiatry. 2000;48:674-85.

221. Switalska J, Borkowska A. Cognitive functioning in a depressive period of bipolar disorder. Archives of Psychiatry and Psychotherapy. 2014;4:27-37.

222. Tan Ü. Psychomotor theory: Mind-brain-body triad in health and disease. NeuroQuantology. 2006;4(2):101-33.

223. Tavares NO, Neves FS, Malloy-Diniz L. Model endophenotype for bipolar disorder: qualitative analyse, etiological factors and research areas. Rev Esc Enferm USP. 2014;48(2):204-12.

224. Taylor MA, Fink M. Catatonia in psychiatric classification: a home of its own. Am J Psychiatry. 2003;160:1233-41.

225. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray J, et al. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. BJP. 2005;186:32-40.

226. Tohen M, Zarate CA Jr, Hennen J, Khalsa HM, Strakowski S, et al. The McLean-Harvard First-Episode Mania study: prediction of recovery and first recurrence. Am J Psychiatry. 2003;160:2099-107.

227. Tombaugh T. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. Archives of Clinical Neuropsychology. 2004;19 203-14.

228. Torrent C, Martinez-Aran A, Daban C, Sanchez-Moreno J, Comes M, et al. Cognitive

impairment in bipolar II disorder. BJP. 2006;189:254-9.

229. Torres A, Gomez-Gil E, Vidal A, Puig O, Boget T, et al. Gender differences in cognitive functions and influence of sex hormones. Actas Esp Psiquiatr. 2006;34(6):408-15.

230. Torres IJ, Boudreau VG, Yatham L. Neuropsychological Functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. 2007;116(Suppl.434):17-26.

231. Torres IJ, Malhi G. Neurocognition in bipolar disorder. In: Yatham L, Maj M, editors. Bipolar disorder: clinical and neurobiological foundations. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2010. p. 69-82.

232. Toulopoulou T, Quraishi S, McDonald C, Murray R. The Maudsley Family Study: premorbid and current general intellectual function levels in familial bipolar I disorder and schizophrenia. Journal of clinical and experimental neuropsychology. 2006;28(2):243-59.

233. Townsend JD, Bookheimer SY, Foland-Ross LC, Moody TD, Eisenberger N, et al. Deficits in inferior frontal cortex activation in euthymic bipolar disorder patients during a responsse inhibition task. Bipolar Disord. 2012;14:442-50.

234. Trivedi J. Cognitive deficits in psychiatric disorders: current statue. Indian J Psychiatry. 2006;48(1):10-20.

235. Trivedi JK, Goel D, Dhyani M, Sharma S, Singh A, et al. Neurocognition in first-degree healthy relatives (siblings) of bipolar affective disorder patients. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2008;62:190-6.

236. Trivedi JK, Goel D, Sharma S, Singh AP, Sinha P, et al. Cognitive functions in stable schizophrenia & euthymic state of bipolar disorder. Indian J Md Res. 2007;126:433-9.

237. Tulsky DS, Saklofske DH, Zhu J. Revising a standard: An evaluation of the origin and development of the WAIS-III. In: Tulsky D, editor. Clinical interpretation of the WAIS-III and WMS-III. New York, NY: Academic Press; 2003. p. 43-92.

238. Vorster P. UK WANDA 2012 [cited 2015 03.09]. Available from: https://www.psychologyafrica.com/2012/04/a-brief-history-of-the-psychomotor-assessment-domain/.

239. Vrabie M, Marinescu V, Talasman A, Tautu O, Drima E, et al. Cognitive impairment in manic bipolar patients: important, understated, significant aspects. Ann Gen Psychiatry. 2015;14:41:1-10.

240. Walters JT, Owen M. Endophenotypes in psychiatric genetics. Molecular Psychiatry. 2007;12(10):886-90.

241. Wechsler D. The Measurement of Adult Intelligence. 3rd ed. Baltimore: Williams &

Wilkins; 1939.

242. Weisenbach SL, Marshall D, Weldon AL, Ryan KA, Vederman A, et al. The double burden of age and disease on cognition and quality of life in bipolar disorder. Int J Geriatr Psychiatry. 2014;29(9):952-61.

243. Weiser M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Knobler HY, Lubin G, et al. Cognitive performance of male adolescents is lower than controls across psychiatric disorders: a population-based study. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2004;110(6):471-5.

244. Welford A. Psychomotor performance. In: Eisdorfer C, editor. Annual review of gerontology and geriatrics. 237-273. New York, NY: Springer; 1984.

245. WHA. The global burden of disease: 2004 update: WHO Press; 2008.

246. Wielgos CM, Cunningham W. Age-related slowing on the Digit Symbol task: Longitudinal and cross-sectional analyses. Experimental Aging Research. 1999;25:109-20.

247. Wingen M. Antidepressants, serotonin and cognition. Applied and fundamental studies in human volunteers (Doctoral thesis) Maastricht: Maastricht University; 2007.

248. Wingo AP, Harvey PD, Baldessarini R. Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications. Bipolar Disorders. 2009a;11:113-25.

249. Wingo AP, Wingo TS, Harvey PD, Baldessarini R. Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. Journal of Clinical Psychiatry. 2009b;70(11):1588-97.

250. Woods S. The economic burden of bipolar disease. J Clin Psychiatry. 2000;61(13):38-41.

251. Xu G, Lin K, Rao D, Dang Y, Ouyang H, et al. Neuropsychological performance in bipolar I, bipolar II and unipolar depression patients: a longitudinal, naturalistic study. Journal of Affective Disorders. 2012;136:328-39.

252. Yatham LN, Torres IJ, Frangou S, Glahn DC, Bearden C, et al. The International Sociaty for Bipolar Disorder - Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). Bipolar Disorders. 2010;12:351-63.

253. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer D. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatry. 1978;133:429-35.

254. Zarate CA, Tohen M, Land M, Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. Psychiatric Quarterly. 2000;71(4):309-29.

255. Zimmermann M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. J Affect Disord. 2013; 150(2):384-8.

ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

А. Рецензирани публикации

а) монографии, публикации в български научни списания и сборници:

1. Маринова П, Стоянова М, Пандова М, Хранов Л. Биполярно афективно разстройство и циркадни ритми. Мединфо. 2013; XIII(7): 48-50.

2. Пандова М, Стоянова М. Епилепсия и когниция: част 1: болестта. Българска неврология. 2016; (приет за печат).

б) в рецензирани чужди научни списания, сборници и книги в резюме:

3. Pandova M, Hranov LG. Cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder (Poster). The 27th ECNP Congress, October 18-21, 2014. Berlin, Germany. Eur Neuropsychopharmacol. 2014; 24(Suppl 2): S332-S333. *IF 5.395.*

в) в рецензирани чужди научни списания, сборници и книги in extenso:

4. Hranov LG, Marinova P, Stoyanova M, Pandova M, Hranov G. Bipolar disorder – from endophenotypes to treatment. Psychiatria Danubina. 2013; 25: 284-291. *IF 0.653.*

Б. Научни съобщения на национални научни форуми

5. Пандова М. 2013. Когнитивни нарушения при БАР и при шизофрения. Втора научна среща „Варненска зима“, 25-27.01.2013, Варна, България.

6. Хранов Л, Пандова М. 2013. Когниция и нарушенията й при психични разстройства – I и II част. Фокус върху разстройствата на ЦНС. Симпозиум Lundbeck, 2013.

7. Хранов Л, Маринова П, Стоянова М, Пандова М, Хранов Г. 2013. Биполярно афективно разстройство – от лечение към ендофенотипове, изнесено на XXI годишна конференция на БПА, 18-20.10.2013, Златни пясъци, България.

8. Пандова М. 2014. Най-ранни симптоми на РДР и БАР: когниция. Трета научна среща „Варненска зима“, 24-25.01.2014, Варна, България.

9. Пандова М. 2014. Когнитивни нарушения при мания. I Национална конференция на НДНН, 14-16.11.2014, София, България. Книжка с резюмета стр. 21.

10. Пандова М, Хранов Л. 2015. Когнитивни нарушения при биполярно афективно разстройство (БАР). XXIII годишна конференция на българската психиатрична асоциация. 2-4.10.2015, Пловдив, България. Книжка с резюмета стр.17.

В. Постери на национални научни форуми

11.Пандова М. 2013. Биполярно афективно разстройство тип I: импулсивност и внимание по време на маниен епизод и при контроли. XII-та конференция на КЧП, 21-23.03.2013, София, България.

Г. Постери на международни научни форуми

12.Hranov G, Stoyanova M, Pandova M, Hranov L. 2012. Dopamine, reward, and depression. The 25th Danube Symposium of Psychiatry, 26-29.09.2012, Timisoara, Romania.

13.Pandova M, Hranov LG. 2014. Cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder. 27th ECNP Congress, October 18-21, 2014, Berlin, Germany.

14.Hranov L, Pandova M. 2016. Current intelligence in manic and euthymic bipolar I patients and their first-degree relatives. 18th Annual Conference of the ISBD, 13-16 July 2016, Amsterdam, The Netherlands. (Abstract N: ISBD-0243; accepted).

ОБЩО

2 рецензирани публикация на български език; 2 рецензирани публикации на английски език (1 в резюме и 1 in extenso); 6 съобщения на нацонални научни форуми; 1 постер на национални научни форуми; 3 постера на международни научни форуми.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1: Клинична карта

Клинична карта

1. **Демографски данни:**

- Пол:
- Възраст: .
- Образование:
- Професионална заетост:
  работещ/а/
  не работещ/а/
  пенсионер по болест
  пенсионер по възраст
  учащ/а/
- Семеен статус:
  семеен
  несемеен
  разведен/а/
  вдовец/вдовица
  брой бракове:
  брой разводи:
  брой деца:
  местоживеене:
  град
  село

2. Наследственост:

- позитивна фамилна анаманеза за разстройства от биполарния спектър:
  един от родителите
  двамата родители
  брат
  сестра
  роднини по майчина линия
  роднини по бащина линия
- наличие на "особени" роднини - артистични, чешити, колоритни хора, обладани от политически амбиции, впускащи се в рискувани финансови дела
- ендокринни заболявания на родителите или близките роднини
  мигрена
  с аура
  без аура
  хипертиреоидизъм
  хипотиреоидизъм
  диабет
  затлъстяване
  сърдечносъдови
  Са
  друго

3. Придобити болести на индивида:

ендокринни, метаболитни и соматични заболявания
хипертиреоидизъм

хипотиреоидизъм
диабет
затлъстяване
болест на Wolfram
мигрена
- с аура
- без аура

съдова патология-хипертония, стенокардия
колагенози
язва
друго

- менархе
  - преждевременно менархе
  - късно менархе
- ранна менопауза

<u>съпътващи психични заболявания</u>

- панически пристъпи/разстройство
- обсесивно-компулсивно разстройство
- генерализирано тревожно разстройство
- гранично личностово разстройство
- дислексия, дискалкулия, подобни
- ХСДВ в зрялост
- друго

4. Съпътстваща н/или/ предхождаща /зло/употреба:

- на алкохол
- ПАВ /особено стимуланти - кокаин, амфетамини, марихуана/

5. Развитие до болестта:

<u>бременност</u>
патология на бременността
усложнено раждане
форцепс
вакуум екстрактор
родова асфиксия
перинатални усложнения
вродени малформации

<u>календар на основните маркери на развитието</u>

- Прохождане
  - навреме
  - забавено
- Проговаряне
  - навреме
  - забавено
  - заекване
- контрол върху резервоарите

данни от препубертетното детско развитие :

- разгърнато или непълно хиперкинетично разстройство с дефицит на вниманието (диагностицирано или подозирано)
- хипертермичен гърч/ове в бебешка и ранна детска възраст
- инхибираност/тревожност при раздяла
- емоционална лабилност
- "ранен" пубертет
- хиперсексуалност
- бягства от: училище и от къщи
- агресивност и противообществени прояви
- злоупотреба с:
  ПАВ
  алкохол
- рискови хобита/спортове/
- опити за самоубийство в тази възраст
  начин на реализиране

6. Развитие на болестта:

- начало на първия епизод:
  възраст:
  полюс:
- изява:
  внезапна
  постепенна
- брой и характеристика на афективните епизоди:
  депресивни:
  с психотични симптоми (налудности, халюцинации)
  без психотични симптоми
  манийните/смесени:
  с психотични симптоми (налудности, халюцинации)
  без психотични симптоми
- сезонност
  да
  не
- тип протичане
  с ремисии
  алтернантно
  М/С – Д
  Д – М/С
  бързо циклиране
- суицидни опити
  не
  да
  брой
  начин на извършване

7. Степен на инвалидизация в резултат на болестта:

- пътно-транспортни произшествия, свързани с употреба на алкохол/ПАВ или

поради рисково шофиране

- противообществени прояви
  - хулиганство
  - побои
  - кражби
- спад в училището и следването
  - разваляне на успеха в училище
  - преместване в друг клас
  - преместване в друго училище
  - изключване от училище
  - отлагане на изпитите във ВУЗ
  - прекратяване на следването
  - загуба ня студентски права
- спад в професионалните постижения
  - чести отсъствия от работа
  - чести смени на работно място
  - преминаване на по-ниско квалифицирана работа спрямо съответното образование
  - уволнение/я/ от работа

8. Ремисии:

- брой
- качество
  - пълноценни
  - с резидуални симптоми/честа промяна в настроението, наличие на повишена тревожност, наличие на промяна в апетита, присъствие на суицидни идеи, наличие на промени в психомоториката, наличие на промяна в съня/

Приложение 2: HAM-D-21

ОЦЕНЪЧНА СКАЛАТА НА ХАМИЛТЪН ЗА ДЕПРЕСИЯ

ИНИЦИАЛИ ПАЦ.: _____№ НА ПАЦ.:_____
ИНТЕРВЮИРАЩ:_____ ДАТА: __ __ __ __ __ __
Д Д М М Г Г

1. Депресивно настроение (Чувство на тъга, безнадеждност, безпомощност, обезсиленост):
само при запитване – 0
спонтанно изразено от пациента – 2
проличава от поведението (напр. лицев израз, поза на тялото, глас, склонност към плач) – 3
във вербалната и невербалната си комуникация пациентът изразява почти непрекъснато тези състояния - 4

2. Чувство за виновност:
няма – 0
самообвинения; смята, че е разочаровал хората около себе си – 1
чувство на вина или размишления върху предишни грешки и "грехове" -2
сегашната болест се преценява като наказание; налудност за греховност – 3
обвиняващи или заплашващи слухови или зрителни халюцинации – 4

3. Суицид
няма – 0
пресищане или досада от живота (taedium vitae) -1
желание за смърт, мисли за собствената смърт – 2
мисли за самоубийство или съответното поведение -3
опити за самоубийство (всеки сериозен опит = 4) – 4

4. Разстройства в заспиването:
няма – 0
понякога (повече от половин час) -1
редовно - 2

5. Разстройства в продължителността на съня:
няма – 0
пациентът се оплаква от неспокоен или разстроен сън -1
събуждане нощем, където ставане (ако не е само за уриниране или дефекация) -2

6. Разстройства на съня сутрин:
няма – 0
преждевременно събуждане, но с повторно заспиване – 2
преждевременно събуждане без повторно заспиване – 3

7. Работа и други дейности:
няма съмнения – 0
смята се неспособен за работа, изчерпан или без сили за обичайните си дейности (работа или хоби) – 1
загубил е интерес към обичайните си дейности (работа или хоби); трябва да се насилва; сам говори за това и то личи по неговата апатичност, нерешителност и неочаквани промени в решенията – 2
отделя по-малко време за работите си или работи по-малко; при стационарно лечение се дава оценка 3, когато пациентът участва в занимания по-малко от три часа; изключително домакинска работа в отделението – 3
преустановил е работа поради сегашното си заболяване; при стационарно лечение се поставя оценка 4, когато пациентът не взима участие в никакви занимания освен в домакинската работа в отделението или когато пациентът извършва домакинската работа с чужда помощ – 4

8. Депресивна ретардираност (забавеност на мисленето и говора, слабост на концентрацията, редуцирана моторика):
няма – 0
слабо засягане при експлорацията – 1
явно засягане при експлорацията – 2
затруднена експлорация – 3
изразен ступор – 4

9. Възбуда:
няма – 0
тревога, безпокойство – 1
барабани с пръсти, играе си с косата и пр. – 2
ходи насам-натам, не може да седи спокойно – 3
кърши ръце, гризе нокти, скубе си косата, хапе си устните и т.н. – 4

10. Тревожност – психична:
няма – 0
субективно напрежение и раздразнителност – 1
безпокои се за дреболии – 2
безпокойство, изразяващо се в израза на лицето и в начина на говорене – 3
спонтанно говори за тревожност – 4

11. Тревожност – соматична (телесни придружаващи тревожността явления като сухота в устата, газове, храносмилателни разстройства, диария, колики, оригване; сърцебиене; главоболие; хипервентилация, възлишки; палакиурия; изпотяване):
няма – 0
слаба – 1
умерена – 2
силна – 3
екстремна (пациентът е неработоспособен) – 4

12. Телесни симптоми – гастроинтестинални:
няма – 0
липса на апетит, но яде без покана; усещане за тежест в стомаха – 1
трябва да бъде подканван да се храни; иска или се нуждае от слабителни или други стомашно-чревни препарати – 2

13. Телесни симптоми – общи:
няма – 0
усещане за тежест в крайниците, гърба или главата; болки в гърба, главата и мускулите; загуба на работна сила, изтощаемост – 1
при всяка видима проява на подобен симптом се дава оценка 2 – 2

14. Сексуални нарушения – напр. загуба на либидо, разстройства на менструацията и пр.
няма – 0
слаби – 1
силно изразени – 2

15. Хипохондрия:
няма – 0
изострено самонаблюдение по отношение на тялото – 1
пълно ангажиране с безпокойство за собственото здраве – 2
многобройни оплаквания, търси помощ и пр. – 3
хипохондрични налудности – 4

16. Загуба на тегло (оценява се или "а", или "б"):
а – от анамнезата:
няма – 0
загуба на тегло, вероятно дължаща се на сегашното заболяване – 1
сигурна загуба на тегло – 2

б- при загуба на тегло след ежеседмично претегляне в клиниката:
по-малко от половин килограм седмично – 0
повече от половин килограм седмично – 1
повече от един килограм седмично – 2

17. Съзнание за болест:
пациентът разбира, че е депресивен и болен – 0
признава заболяването си, но го отдава на лошо хранене, климат, преумора от работата, вирус, нужда от почивка и пр. – 1
отрича заболяване – 2

18. Дневни колебания:
а – посочетее дали симптомите са изразени по-силно сутринта или вечерта:
няма дневни колебания – 0
симптомите са по-изразени сутрин – 1
симптомите са по-силно изразени вечер – 2

б – когато има колебания, определете силата им:
няма – 0
слаби – 1
силни – 2

19. Деперсонализация, дереализация – напр. усещане за нереалност, нихилистични идеи:
няма – 0
слабо изразени – 1
умерено изразени – 2
силно изразени – 3
екстремни (пациентът е неспособен за дейност) – 4

20. Параноидни симптоми:
няма – 0
недоверчивост – 1
идеи за отношение – 2
налудности за отношение и преследване – 3

21. Натрапливи симптоми:
няма – 0
слабо изразени – 1
силно изразени – 2

Приложение 3: YMRS

СКАЛА ЗА ОЦЕНКА НА МАНИЯ

1. Повишено настроение
   0 – Липсва
   1 – Вероятно или леко повшено при насочено разпитване
   2 – Ясно доловима субективна приповдигнатост; оптимистично, самоуверено; весело; съответно на съдържанието на раговора
   3 – Приповдигнато, несъответно на съдържанието на разговора; шеговито
   4 – Еуфорично; несъответен смях; пеене

2. Увеличена двигателна активност / енергия
   0 – Липсва
   1 – Субективно увеличена
   2 – Оживеност; увеличено жестикулиране
   3 – Ексцесивна енергичност; епизодична хиперактивност; неспокойствие (може да бъде успокоена)
   4 – Двигателна възбуда; постоянна хиперактивност (не може да бъде успокоена)

3. Сексуална ангажираност
   0 – Нормална, неповишена
   1 – Вероятно или леко повишена
   2 – Ясно доловимо субективно повишаване при разпитване
   3 – Спонтанно говорене за секс; задълбочаване на сексуални теми; хиперсексуалност според самооценката
   4 – Неприкрити сексуални действия (към пациенти, персонал, интервюиращ)

4. Сън
   0 – Не съобщава за намаляване на съня
   1 – Спи с до 1 час по-малко от нормалната продължителност
   2 – Спи с над 1 час по-малко от нормалната продължителност
   3 – Съобщава за намалена потребност от сън
   4 – Отрича необходимост от сън

5. Раздразнителност
   0 – Липсва
   2 – Субективно увеличена
   4 – Епизодична раздразнителност по време на интервюто; скоропшни епизоди на гняв и сърдене при отбрана
   6 – Честа раздразнителност по време на итервюто; краткост; рязкост през цялото време
   8 – Враждебност; нежелание за съдействие: интервюто невъзможно

6. Реч (бързина и количество)
   0 – Липсва увеличение
   2 – Усеща се приказливост
   4 – Епизодично увеличаване на темпото или количеството, свръхприказливост на моменти
   6 – Напор на думи; трайно увеличено темпо или количество; прекъсването е затруднено
   8 – Застигащи думи; невъзможност за прекъсване; постоянно говорене

7. Разстройство на речта/мисленето
   0 – Отсъства
   1 – Обстоятелственост; лека отвлекаемост; ускорено мислене
   2 – Отвлекаемост; губи си мисълта; честа смяна на темата; препускащи мисли
   3 – Полет на идеи; непоследователност; затруднена разбираемост; римуване, ехолалия
   4 – Несвързаност; комуникацията невъзможна

8. Съдържание
   0 – Нормално
   2 – Трудно осъществими планове, нови интереси
   4 – Специален проект/и; свръхрелигиозност
   6 – Идеи за величие, преследване или отношение
   8 – Налудности: халюцинации

9. Обезпокояващо/агресивно поведение
   0 – Липсва; налице е съдействие
   2 – Сарказъм; епизодично повишаване на тон; предпазливост
   4 – Изисквания; заплахи при отбрана
   6 – Заплахи към интервюиращия; викане; затруднено интервю
   8 – Нападателност; разрушителност; интервюирането е невъзможно

10. Външен вид
   0 – Подходящо облекло и външен вид
   1 – Минимално занемаряване
   2 – Лошо поддържан вид; умерена занемареност; прекомерно обличане
   3 – Занемареност; частично обличане; крещящ, показен грим
   4 – Пълна запуснатост: украсяване, странен стил на обличане

11. Критичност
   0 – Налице; признава наличие на болест: съгласява се с необходимостта от лечение
   1 – Признава възможността за налично заболяване
   2 – Признава промяна в поведението, но отрича наличие на болест
   3 – Приема, че може да има отклонения в поведението, но отрича наличието на болест
   4 – Отрича каквато и да била промяна в поведението

Приложение 4: GAF

Скала за цялостна оценка на функционирането (GAF)

Разгледайте функционирането в психологичен, социален и професионален план при хипотетичен континуум на психично здраве – болест. Не отчитайте нарушения във функционирането, резултат от физически ограничения (или фактори от обкръжението).

Код (Забележка: Когато е подходящо, използвайте междинни кодове, напр. 45, 68, 72)

100 – 91

Оптимално функциониране в широк диапазон от дейности, успява да контролира житейските проблеми, търсен/а е от други заради неговите/нейните положителни качества. Липсват симптоми.

90 – 81

Липсващи или минимални симптоми (напр., леко безпокойство преди изпит), **добро функциониране във всички области, интересува се и се занимава с широк диапазон от дейности, социално ефективен/а, общо удовлетворен/а от живота си, обичайни ежедневни проблеми и грижи** (напр., спорадични спорове с членове от семейството).

80 – 71

Симптомите, ако са налице, са преходни и представляват очаквани реакции по отношение на психо – социални стресови фактори (напр., трудно концентриране след конфликт в семейството); **леко нарушение на функционирането в социалната, трудовата или училищната сфера/среда** (напр., временно понижаване на успеха в училище).

70 – 61

Има някои леки симптоми (като депресивно настроение и леко изразено безсъние) **ИЛИ известни трудности във функционирането в социалната, трудовата и училищната сфера/среда** (епизодични бягства от училище и кражби у дома), **но като цяло функционирането е наистина добро; има някои значими междуличностни взаимоотношения.**

60 – 51

Умерено изразени симптоми (напр., емоционална изравненост о обстоятелствена реч, панически атаки от време на време) **ИЛИ умерени затруднения във функционирането в професионалната, социалната или училищната сфера/среда** (напр., малко приятели, конфликти с връстници или колеги).

50 – 41

Сериозни симптоми (напр., мисли за самоубийство, изразени натрапливи ритуали, чести кражби от магазини) **ИЛИ сериозни проблеми във функционирането в професионалната, социалната или училищната среда/сфера** (напр., няма приятели, не е способен да се задържи на работа).

40 – 31

Известно нарушение в отчитането на реалността или комуникацията (напр., речта на моменти е нелогична, неясна или без връзка със ситуацията) **ИЛИ сериозно нарушения в няколко области като трудовата заетост/работа или училище, семейни**

взаимоотношения, способност за съждение, мислене и настроения (депресивният човек избягва приятелите си, не обръща внимание на семейството, не е в състояние да работи; детето често бие по – малки деца, не се подчинява у дома, проваля се в училище).

30 – 21

Поведението е силно повлияно от илюзии или халюцинации ИЛИ сериозно нарушение в комуникацията или способността да прави съждения (понякога е непоследователен, държи се по грубо неадекватен начин, обзет е от мисли за самоубийство); ИЛИ неспособност за функциониране в почти всички области (остава в леглото по цял ден; няма работа, дом или приятели).

20 – 11

Известна опасност от самонараняване или нараняване на околните (напр., опити за самоубийство без ясно очакване, че ще умре; често буен/а; маниакална възбуда) **ИЛИ на моменти се проваля в поддържането на минимална лична хигиена** (напр., зацапване с изпражнения) **ИЛИ грубо нарушение на способността за комуникация** (говори много несвързано или просто мълчи).

10 – 1

Постоянна опасност от сериозно самонараняване или нараняване на околните (напр., повтарящи се пристъпи на насилие) **ИЛИ постоянна неспособност да поддържа минимална лична хигиена ИЛИ сериозни самоубийствени действия с ясно очакване за смърт.**

0

Недостатъчна информация

Приложение 5: Заучаване на 10 думи по Лурия

1. Набор думи

Бланка

№	Думи - набор 1	опит 1	опит 2	опит 3	опит 4	опит 5	след 1 час спонтанно	след 1 час след прочит	излишни думи
1	**топка**								
2	**пчела**								
3	**огън**								
4	**палто**								
5	**круша**								
6	**плоча**								
7	**птица**								
8	**бира**								
9	**куче**								
10	**река**								

2. Изчисляване на резултата:

А) Фиксация:

$У_{ф.ср} = (N_1+N_2+N_3+N_4+N_5)/5$ X 10%;

$У_{ф.макс} = N_{(1-5)макс}$ X 10%

В) Репродукция:

$У_{реп} = N_6/ N_{(1-5)макс}$ X 100%;

$У_{в.ср} = N_6/У_{ф.ср}$ X 100%

С) Ретенция:

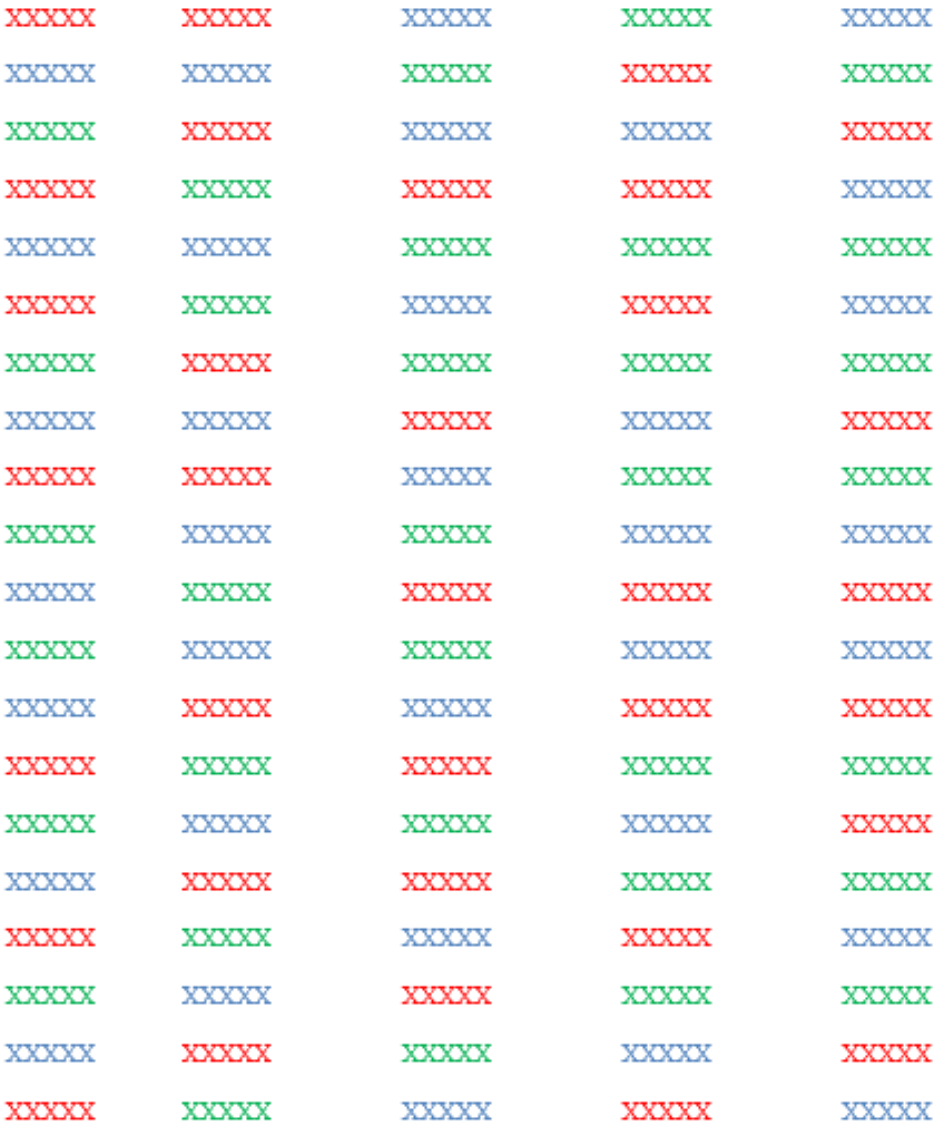
$У_{рет} = N_7/N_6$ X 100%

Приложение 6: Stroop Colour and Word Test

1. Контролна група стимули

ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	СИНЬО
ЗЕЛЕНО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО
СИНЬО	ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО
ЗЕЛЕНО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	ЧЕРВЕНО	СИНЬО
ЧЕРВЕНО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО
СИНЬО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО
ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО
СИНЬО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО
ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	СИНЬО
СИНЬО	ЗЕЛЕНО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО
ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	ЧЕРВЕНО
ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО
ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО
СИНЬО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО
ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО	СИНЬО
СИНЬО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО
ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО
ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО	СИНЬО
ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО
ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО

2. Първа експериментална група стимули



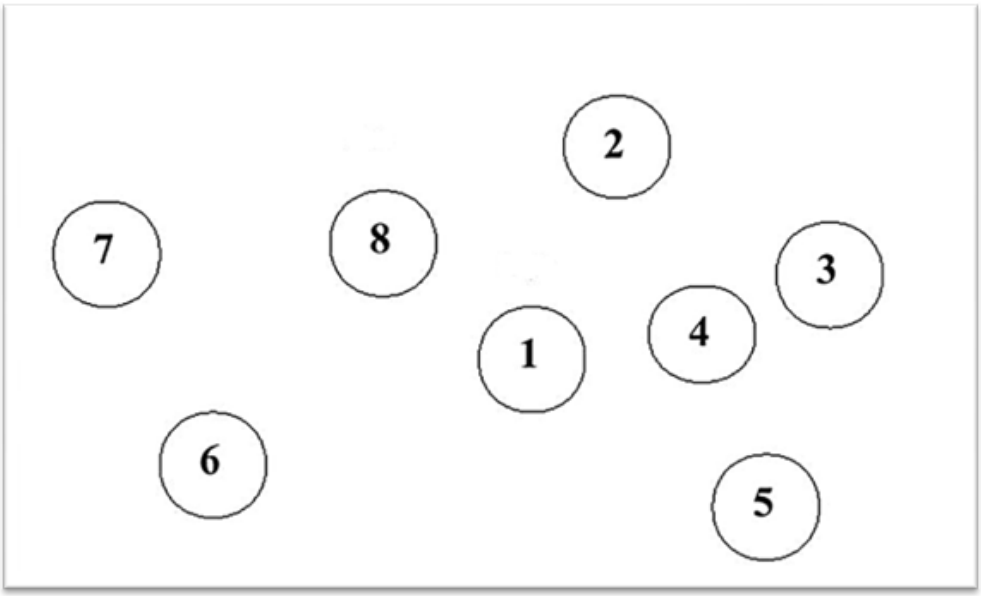
3. Втора експериментална група стимули

ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	СИНЬО
ЗЕЛЕНО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО
СИНЬО	ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО
ЗЕЛЕНО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	ЧЕРВЕНО	СИНЬО
ЧЕРВЕНО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО
СИНЬО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО
ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО
СИНЬО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО
ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	СИНЬО
СИНЬО	ЗЕЛЕНО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО
ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	ЧЕРВЕНО
ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО
ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО
СИНЬО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО
ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО	СИНЬО
СИНЬО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО
ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО
ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО	СИНЬО
ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО
ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО

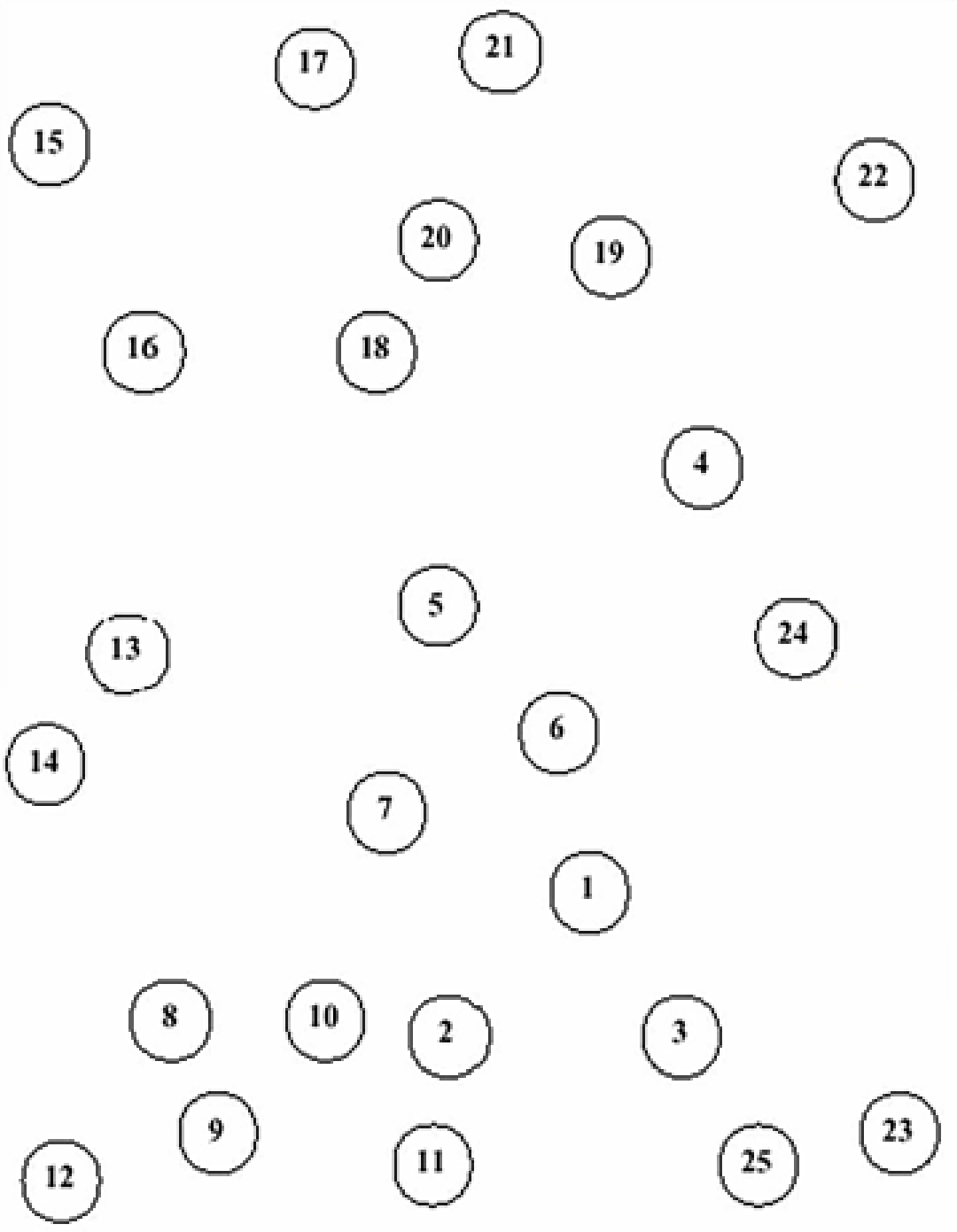
Приложение 7: Trail Making Test, Part A/B

1. TMT-A

   а) примерен вариант

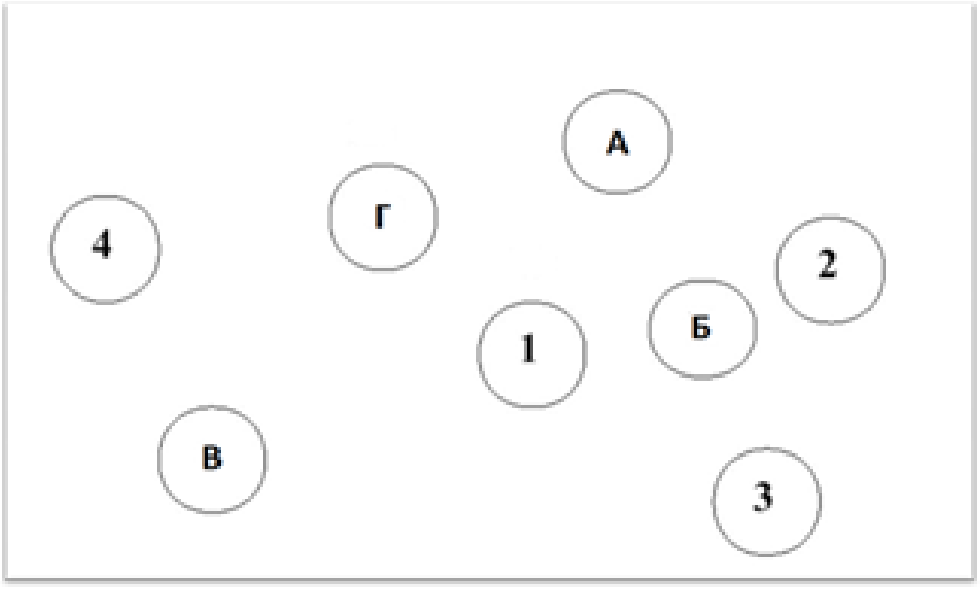


b) експериментален вариант

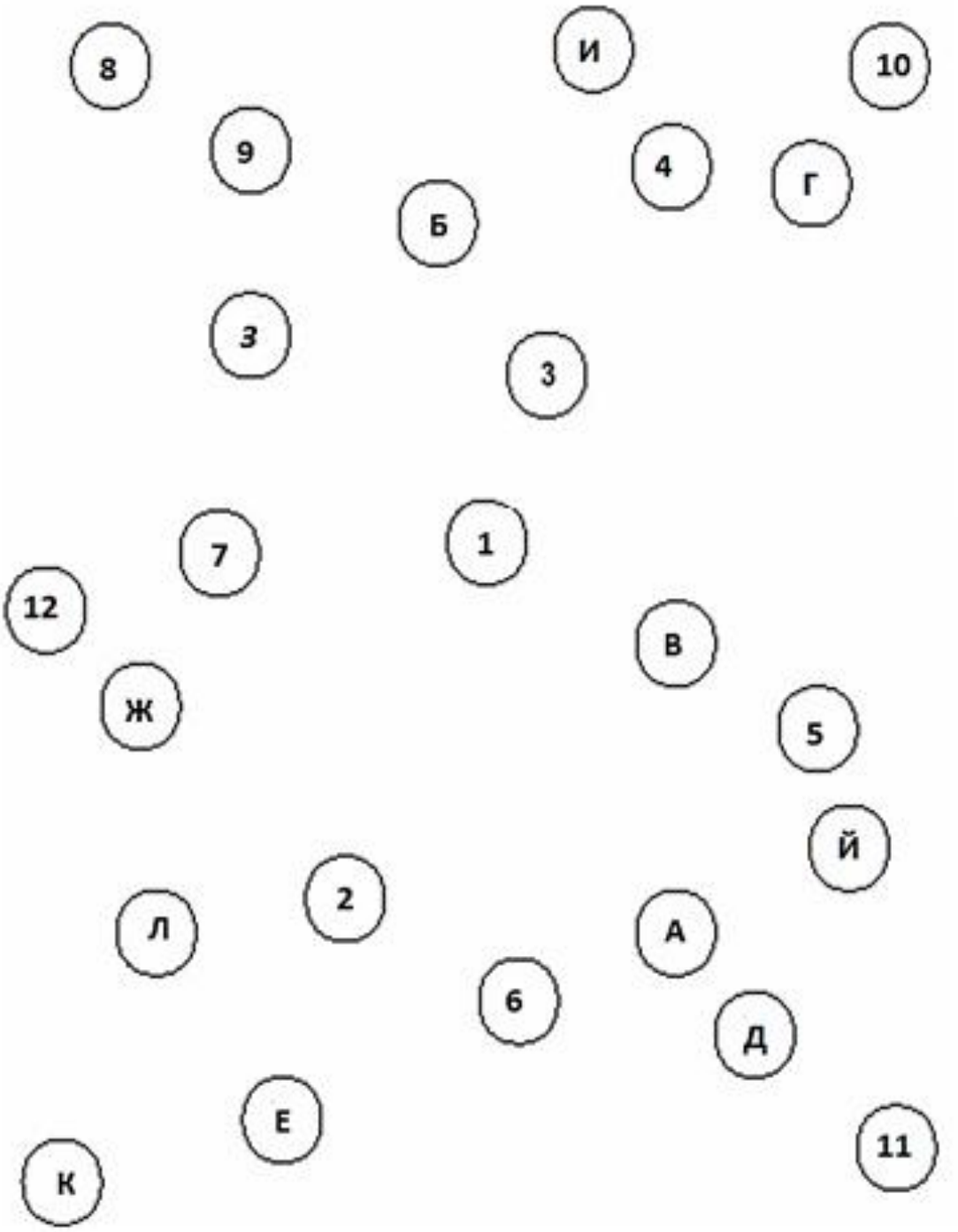


2. ТМТ-В

   а) примерен вариант



b) експериментален вариант



Приложение 8: Digit Backwards

Елемент	Изпитване	Отговор	Резултат
1	9 - 7		0 1
	6 - 3		0 1
2	5 - 8 - 2		0 1
	6 - 9 - 4		0 1
3	7 - 2 - 8- 6		0 1
	6 - 4 - 3 - 9		0 1
4	4 - 2 - 7 - 3 - 1		0 1
	7 - 5 - 8 - 3 - 6		0 1
5	3 - 9 - 2 - 4 - 8 - 7		0 1
	6 - 1 - 9 - 4 - 7 - 3		0 1
6	4 - 1 - 7 - 9 - 3 - 8 - 6		0 1
	6 - 9 - 1 - 7 - 4 - 2 - 8		0 1
7	3 - 8 - 2 - 9 - 6 - 1 - 7 - 4		0 1
	5 - 8 - 1 - 3 - 2 - 6 - 4 - 7		0 1
8	2 - 7 - 5 - 8 - 6 - 3 - 1 - 9 - 4		0 1
	7 - 1 - 3 - 9 - 4 - 2 - 5 - 6 - 8		0 1

Приложение 9: Bourdon Cancellation Task



Приложение 10: Digit Symbol Substitution Test

